

1931

100

100

Travail du Service de M. le Docteur Ravaut
(Hôpital Saint-Louis)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre TALON

Né à Agen, le 25 juin 1907

Élève à l'École du Service de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux de Paris

LES MULTIPLES EMPLOIS
DE
L'HYPOSULFITE DE SOUDE
EN SYPHILITHÉRAPIE

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
A natomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTEHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET.
	{ CUNÉO.
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . Pathologie médicale.
 CHABROL. . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 OONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 FASTINEL. . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . Pharmacologie
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 OANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELÈVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale,
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
 dicale.
 BASSET . . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
chaire	
FREY	l'adulte pour les accidentés du travail, les
CHAILLEY-BERT.	mutilés de guerre et les infirmes adultes.
LEDOUX-LEBARD.	Stomatologie,
WEIL-HALLÉ.	Education physique.
	Radiologie clinique
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DES QUATRE MÉDECINS
QUI M'ONT PRÉCÉDÉ

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE ANDRÉ TALON
Médecin-chef de la Légion de la Garde Républicaine
Mort pour la France
1875-1923

DE MON GRAND-PÈRE

LE MÉDECIN PRINCIPAL DE 1^{re} CLASSE ÉMILE TALON
Médecin-chef de l'Hôpital du Dey à Alger
Mort en service commandé
1837-1890

DE MON BISAIEUL

L'OFFICIER DE SANTÉ PIERRE TALON
de la Faculté de Médecine de Toulouse, 1822

DE MON TRISAIEUL

LE DOCTEUR EXUPÈRE TALON
de la Faculté de Médecine de Toulouse, 1785

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Officier de la Légion d'honneur
Professeur de clinique de Dermatologie
et Syphiligraphie
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Président de la Société de Prophylaxie sanitaire
et morale

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Hommage de gratitude et de res-
pect.*

A. M. LE DOCTEUR P. RAVAUT

Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine
Président de la Société française de Dermatologie
et de Syphiligraphie

Qui nous a suggéré l'idée de ce travail et a mis à notre disposition l'incomparable documentation de son service, en témoignage de notre vive admiration et de notre très respectueuse et grande reconnaissance pour le précieux enseignement que nous avons reçu dans son service.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- 1926. M. LE PROFESSEUR DELBET.
- 1927. M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
- 1927. M. LE DOCTEUR CLAISSE.
- 1930. M. LE DOCTEUR CATHALA.

Externat :

- 1928. M. LE DOCTEUR ROBINEAU.
- 1928. M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE.
- 1929. M. LE PROFESSEUR RATHERY.
- 1930. M. LE DOCTEUR GANDY.
- 1930. M. LE DOCTEUR RAVAUT.
- 1931. M. LE DOCTEUR WEILL-HALLE.
- 1931. M. LE DOCTEUR MILIAN.

A M. LE DOCTEUR BOCAGE

Médecin-assistant
à la Polyclinique de l'Hôpital Saint-Louis

Il fut de tous temps un maître vénéré et très écouté.

Remerciements affectueux pour les conseils qu'il nous a donnés et pour l'amitié dont il nous honore.

ET A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ À MON INSTRUCTION
MÉDICALE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF.

M. LE DOCTEUR DE GENNES, Médecin des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS DEGRAIS et LARGEAU.

MM. LES DOCTEURS AUROUSSEAU, FÈVRE.

M^{lle} LE DOCTEUR G. DREYFUS-SÉE.

M. LE DOCTEUR FROMENT, Médecin des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS P. BOURGEOIS, H. REDON, J. PATEL, ARMINGEAT, A. SICARD, LÉON MICHAUX,
Anciens Internes des Hôpitaux de Paris.

A MM. LES DOCTEURS PÉRIN, LAFOURCADE et
FERRAND, Assistants à l'Hôpital Saint-Louis.

A MES MAÎTRES DE L'HOPITAL MILITAIRE
DU VAL-DE-GRACE

A MM. LES DOCTEURS BOCAGE, RICHON, Médecins-assistants de l'Hôpital Saint-Louis et RABEAU, Chef de laboratoire.

*Qui ont établi les observations ayant
servi à cette étude, en témoignage de
ma reconnaissance.*

INTRODUCTION

On sait tout l'intérêt de l'hyposulfite et ses nombreuses applications thérapeutiques ; c'est en 1920 que notre maître M. Ravaut l'introduisit en syphiligraphie alors qu'il cherchait un corps réducteur pour lutter contre l'oxydation des arsénobenzènes, source de nombreux accidents.

L'heureux effet de l'hyposulfite dans le traitement des érythrodermies arsenicales fut le point de départ d'une série d'applications en dermatologie et Ravaut montra qu'il était particulièrement actif contre les dermatoses qui évoluent par poussées récidivantes telles qu'urticaire, œdème de Quincke, fluxions érysipélateuses ; il améliore aussi certains eczémas, les psoriasis, les prurits et s'est montré parfois efficace dans la furonculose.

De son succès dans le traitement des accidents cutanés de l'arsénothérapie, découle son emploi dans le traitement des autres accidents des arsénobenzènes et notamment des ictères parathérapeutiques ; on en vint ensuite à l'idée de l'utiliser comme préventif et les accidents diminuèrent de plus de moitié du jour où la poudre de novarsénobenzol fut dissoute dans une solution d'hyposulfite ; enfin en dernier lieu le médicament fut jugé excellent dans le traitement des réactions de Bordet-Wassermann irréductibles.

Avant d'exposer le plan de notre thèse, nous tenons à affirmer la considérable valeur de la thérapeutique arsenicale et l'impossibilité de la remplacer ; nous ne songeons nullement à contester l'efficacité et les avantages des arsénobenzènes qui restent indispensables dans la plupart des traitements de la syphilis en activité, surtout à la période contagieuse initiale. Il est bien entendu que nous n'avons aucunement l'intention de proposer une thérapeutique antisiphilitique nouvelle, mais bien d'exposer les

résultats d'une médication accessoire, précieuse pour le syphili-graphe dans maintes occasions.

Le présent travail comporte l'exposé théorique et les résultats pratiques de l'action préventive et curative de l'hyposulfite contre les accidents de l'arsénothérapie.

Dans la première partie, nous rappelons tout d'abord les théories qui ont été proposées pour expliquer son action par les divers auteurs qui, tant en France qu'à l'étranger, en ont entrepris l'étude à la suite des travaux de M. Ravaut. Etant donné l'abondante bibliographie de la question, nous avons cru commode de grouper les différentes théories sous les titres de chapitres suivants : 1^o rôle de l'élément soufre dans l'élimination des métaux lourds ; 2^o effet alcalinisant de l'ion sodium ; 3^o action de l'hyposulfite de soude sur l'équilibre humoral et les phénomènes de choc ; 4^o enfin son rôle primordial de réducteur et d'antioxydant qui reste indiscuté.

Dans la deuxième partie, nous exposons brièvement le mode d'emploi de l'hyposulfite, tel qu'il est employé par M. Ravaut chez les syphilitiques de son service de l'Hôpital Saint-Louis. Ensuite nous apportons en détail les excellents résultats obtenus dans les ictères parathérapeutiques, les érythrodermies arsenicales, et les réactions de Wassermann irréductibles ; enfin nous terminons par une statistique d'ensemble tirée du dépouillement des dossiers de plus de 1.800 malades traités pendant les années 1930 et 1931 dans le service de M. Ravaut, comparativement à la technique classique.

Les travaux relatifs à l'arsenic et au soufre sont nombreux. Aussi nous sommes-nous limité, dans notre documentation déjà fort longue, aux principales publications ayant directement trait au but que nous nous étions assigné.

LES MULTIPLES EMPLOIS DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE EN SYPHILITHÉRAPIE

PREMIÈRE PARTIE

Les Modes d'action de l'Hyposulfite de soude

LE SORT DE L'HYPOSULFITE DANS L'ORGANISME

Que devient l'hyposulfite introduit dans l'organisme ? Bien que cette question soit assez obscure, nous rappellerons quelques données essentielles qui permettent d'expliquer le mode d'action du médicament. Introduit par la voie veineuse, il ne paraît pas se décomposer dans le sang : mélangé *in vitro* à du sérum, il reste clair ; nous avons eu la curiosité de laisser 24 h. à l'air, une série de 3 verres de montre et de 3 tubes à hémolyse contenant chacun dix gouttes de solution d'hyposulfite de soude auxquelles nous avons ajouté, séparément, dix gouttes de sérum de lapin, dix gouttes de sérum de syphilitique, dix gouttes de sérum d'un homme bien portant. Le mélange ne donna aucun trouble, ni précipité, pas plus au moment de la répartition des tubes que le lendemain, et les contenus des verres et des tubes étaient aussi clairs que la veille. Il est fort probable qu'aucun trouble ni aucune floculation ne se produit dans le sang, *in vivo* pas plus qu'*in vitro*, puisque jamais aucun symptôme de colloïdoclasie n'a suivi l'injection intra-veineuse de ce produit qui a justement la propriété (Lumière Techoueyres) de disperser les floculats sériques.

Ingéré par voie buccale, tout le monde connaît le renvoi à

odeur d'hydrogène sulfuré qui se produit quelquefois. Il semble bien que dans l'estomac une partie au moins du sel soit décomposée par l'acidité du suc gastrique, de la même façon qu'*in vitro* une solution d'hyposulfite additionnée d'acide chlorhydrique donne un dégagement d' H^2S et se trouble par précipitation de soufre à l'état colloïdal. Dans ces conditions, la thérapeutique par voie buccale se rapprocherait considérablement de la thérapeutique par les eaux sulfureuses qui contiennent en dissolution de l'hydrogène sulfuré, dont elles tirent, nous le verrons, la principale cause de leur action et laissent précipiter du soufre à l'état colloïdal qui agit également pour son propre compte. Nous voyons par conséquent que l'hyposulfite par voie buccale rentre dans le cadre général de la thérapeutique soufrée et ce n'est pas là un des moindres intérêts de la question.

Rabuteau rappelle les résultats obtenus par Kletzinsky de ses études sur l'hyposulfite ; c'est lui qui a eu le mérite de trouver que ce sel s'oxyde dans l'économie. Semmola, dans un mémoire communiqué à l'Académie de Médecine en 1864 cite une conclusion qui présente de l'intérêt, savoir que les phénomènes physiologiques d'oxydation continuent sans altération sensible sous l'action des sulfites et des hyposulfites. La quantité d'urée, d'acide carbonique et de vapeur d'eau expulsée dans les 24 h. reste sans aucune variation. Cependant, en jetant les yeux sur les chiffres cités par Kletzinsky, on remarque que l'urée a diminué sous l'influence de l'hyposulfite. Ce fait présente un intérêt notable si l'on se rappelle que l'augmentation de l'urée sanguine accompagne la rétention aqueuse des érythrodermies et que l'ictère amène toujours une azotémie élevée. On voit que la question des métamorphoses de ce sel dans l'organisme est encore indécise : Polli n'étant pas d'accord avec Kletzinsky à propos des hyposulfites et les auteurs modernes n'ayant pas apporté de conclusion définitive.

Nous nous sommes également demandé de quelle façon et sous quelle forme s'éliminait l'hyposulfite ?

Aussi obscure que la question des transformations du sel est le problème de son élimination ; les opinions des auteurs diffèrent sensiblement ; cependant les expériences de Rabuteau sont venues apporter quelque clarté intéressante.

Cet auteur, le premier en 1868, avait montré à la Société de Biologie :

1° qu'après injection intra-veineuse d'hyposulfite, l'élimination partielle du sel à l'état d'hyposulfite n'a lieu que pendant les premières heures et qu'en 24 h. tout l'hyposulfite injecté est éliminé à l'état d'hyposulfite et de sulfates, une demi-heure après l'injection intra-veineuse ;

2° qu'introduit dans l'estomac, il s'élimine par les urines à l'état de sulfate presque totalement en un jour.

Polli également a étudié les hyposulfites. Ses recherches ont été faites à un point de vue plutôt thérapeutique que physiologique (*Bull. gén. de Thérapeutique*, 1865 et *Imparziale*). Il admet que les hyposulfites restent à l'état d'hyposulfites et sont éliminés de cette façon sans passer à l'état de sulfates, ce qui semble inexact. Cette erreur vient sans doute de ce que l'auteur a administré ces sels à haute dose, car dans ces circonstances, Rabuteau a constaté le passage d'une certaine quantité d'hyposulfite dans les urines. Mariano Semmola n'a rien appris de nouveau sur le mode d'élimination des hyposulfites.

Caujolle d'Alger, s'étant étonné que la littérature ne fasse mention d'aucune recherche entreprise sur l'élimination biliaire du soufre et de ses dérivés minéraux a rapporté dans sa thèse une expérience personnelle qu'il a faite avec l'hyposulfite.

Il a injecté dans la saphène d'un chien (expérience n° 65 de sa thèse), une solution aqueuse d'hyposulfite à 10 % ; la bile recueillie pendant les 37 minutes consécutives à l'injection ne contenait pas d'anions hyposulfureux ; dans l'urine émise en grande abondance, existaient au contraire de la bile, des anions hyposulfureux, mais pas en très grande quantité.

Rappelons que Pomaret dans sa thèse a établi par de nombreuses expériences et à la suite de nombreux auteurs, que l'on trouve normalement de l'hyposulfite de soude dans les urines après injection veineuse d'arsenobenzol, résultat de la fixation So^3H^1 de la chaîne formaldéhyde sulfonique ou sulfite de ce corps.

Quoiqu'il en soit, et malgré les opinions contradictoires de ces chimistes sur les transformations de l'hyposulfite et sur la forme sous laquelle il est éliminé, nous sommes persuadés que c'est à l'ion soufre que l'hyposulfite doit une grande partie de son ac-

tion, mais nous ne savons pas si c'est à l'état de soufre colloïdal ou de soufre libre, de sulfure ou de sulfite que le thiosulfate agit.

Le soufre qui prévient et fait cesser les accidents d'intolérance paraît agir par un double effet : en favorisant le feu des émonctoires, en augmentant le taux de l'élimination urinaire, en désensibilisant le malade.

CHAPITRE PREMIER

ROLE DE L'ÉLÉMENT SOUFRE

Aujourd'hui qu'une abondante documentation expérimentale et clinique nous permet une meilleure vue générale, la question de l'hyposulfite se classe mieux dans l'ensemble de la thérapeutique soufrée dont on sait l'importance en syphilithérapie.

Depuis longtemps, on a constaté les heureux effets du soufre sous ses multiples aspects, spécialement des eaux minérales sulfureuses, chez les syphilitiques ; certaines expériences ont montré que ce résultat était en partie dû au rôle éliminateur du soufre pour les métaux à poids atomiques élevés. Ce ne sont pas seulement des propriétés éliminatrices que l'on a reconnues aux eaux sulfureuses, mais bien des auteurs leur attribuent une action sur la nutrition générale.

A l'analyse, on s'est aperçu que le seul soufre utile était le soufre non oxydé ; le corollaire thérapeutique de ce fait, c'est qu'un composé du soufre est d'autant plus actif qu'il est moins oxygéné. On connaît les propriétés fortement réductrices de l'hyposulfite qui au début, ont incité Ravaut à choisir ce corps qui s'est révélé à l'usage possesseur de nombreuses autres propriétés fort intéressantes.

L'hyposulfite apparaît comme une des meilleures formules de la thérapeutique soufrée, car c'est un des meilleurs moyens d'introduire dans l'organisme du soufre sous une forme active ; nous allons passer en revue ses différentes applications.

L'action générale des eaux peut reconnaître plusieurs facteurs isolés ou associés et parmi eux il convient de mettre au premier plan : d'une part, l'action de certains composants chimiques de ces eaux, et plus particulièrement le soufre, et d'autre part, l'action de mordantage que possèdent certaines eaux minérales vis-

à-vis de certains médicaments (mercure, bismuth, salicylate de soude) et surtout l'arsenic qui nous intéresse ici.

Boutelier admet que les eaux sulfureuses agissent sur la déminéralisation et ceci pour une double raison : d'abord, on peut concevoir une simple action substitutive, l'eau minérale réparant les pertes sulfurées ; ensuite, on peut admettre une action d'ensemble de la cure thermique sulfurée sur la nutrition générale qu'elle accélère, et plus spécialement sur le fonctionnement du foie et du tube digestif ; il a été prouvé en effet que sous l'influence de telles cures, « les urines augmentent dans des proportions notables avec excrétion plus abondante de l'urée, tandis que les produits incomplètement oxydés, acide urique, xanthine, etc., diminuent rapidement », ce qui indique une amélioration des fonctions hépatiques, parallèlement à l'action favorable sur l'élimination du médicament.

Dès 1905, Berthier, concluait dans sa thèse que les eaux sulfureuses agissent surtout par l'hydrogène sulfuré et les sulfures qu'elles contiennent ; elles ont généralement une action excitante ; elles réveillent les fonctions digestives, activent la circulation, augmentent le nombre des globules rouges, déterminent une activité plus considérable de toutes les fonctions organiques. De ce fait elles seront prescrites efficacement contre la syphilis, maladie toxi-infectieuse qui s'accompagne de phénomènes de déminéralisation et de ralentissement de la nutrition, et qui produit une anémie marquée.

Flurin et Blanc se sont préoccupés du métabolisme du soufre, et ayant trouvé que l'inventaire des déchets sulfurés urinaires apporte des renseignements fort intéressants qui contribuent à éclairer cette question si obscure des destinées du soufre protéique dans l'organisme, se sont demandés si la cure sulfurée n'a pas une indication nette dans la syphilis puisqu'elle s'adresse aux intoxiqués, aux déminéralisés, aux « désulfurés » que sont les syphilitiques. En effet l'état de déminéralisation dans lequel se trouve le syphilitique, surtout dans les premières périodes de son affection, la toxi-infection qui en résulte, subit la loi commune de toutes les infections ; elle exerce son influence sur la nutrition, dont elle détermine un ralentissement général (Gaucher et Crouzon). Le début de l'infection se manifeste par un coefficient de déminéralisation toujours élevé, qui porte sur la

plupart des substances minérales des tissus : chlore, soude, potasse et surtout soufre. Les coefficients sulfurés urinaires sont profondément modifiés dans leur rapport, et l'on conçoit l'action utile que peut avoir le soufre thermal, soit par son action de résulfuration, soit par le coup de fouet qu'il apporte à l'activité nutritive en général.

De toutes récentes recherches de Loeper et de ses collaborateurs Ollivier, Decourt, Tonnet, Lesure et Garcin, sur le métabolisme du soufre dans les insuffisances hépatiques et surrénales, pathologiques et expérimentales, viennent de faciliter la compréhension de ce problème si complexe et expliquer pour nous, l'apport indispensable du soufre par l'hyposulfite.

Ces auteurs ont établi par une série de recherches et d'expériences commencées par le Professeur Loeper en 1901, l'importance dans les affections hépatiques et surrénales, de l'abaissement du soufre oxydé et de l'augmentation de plus du double de la proportion du soufre neutre, 40 à 50 % au lieu de 20 %, aussi bien dans le sang que dans les urines. Ces troubles de la thiémie seraient surtout mis en évidence dans les mélanodermies et les insuffisances surrénales pathologiques et expérimentales et les cirrhoses pigmentaires, mais aussi dans les ictères, les syndromes hémolytiques et les purpuras qui sont, comme l'on sait, des accidents des arsenobenzènes.

En effet, l'hyperthiémie que l'on constate dans l'atteinte de ces deux organes, ne comporte en raison de sa fréquence qu'une valeur diagnostique médiocre ; les variations, par contre du rapport : soufre oxydé, soufre neutre, c'est-à-dire la diminution du soufre oxydé comporte une valeur pronostique réelle, car elle indique une altération du parenchyme hépatique et surrénal ; le retour à la normale témoigne par contre d'une amélioration de ce fonctionnement.

Les rapports d'oxydation sont surtout troublés à cause d'une altération de la fonction thiopexique du foie. Les auteurs rappellent que l'on a depuis longtemps considéré le foie comme foyer principal d'oxydation du soufre et les variations du rapport des sulfates sont apparus à Salkovski et à Robin comme fonction de troubles hépatiques. A vrai dire l'action du foie sur le soufre est plus complète et plus générale : elle est d'abord de

fixation, elle est ensuite d'oxydation, de combinaison et d'élimination.

Un autre organe joue dans l'équilibre thiémique un rôle considérable et que l'on ignorait avant les travaux de Loeper ; c'est la surrénale. La surrénale, elle aussi fixe du soufre et presque tout ce soufre est du soufre neutre. La fonction thiopexique de la surrénale se trouve affirmée par des dosages qui montrent que le déficit fonctionnel de ces glandes accumule dans le sang un excès de soufre non oxydé ; elle vient donc à l'aide du foie dans la mesure de ses possibilités. Loeper, Decourt et Tonnet ont montré le parallélisme absolu dans les deux ordres de faits cliniques et expérimentaux : la suppression fonctionnelle ou expérimentale des surrénales accroît la thiémie, et l'accroissement porte surtout sur le soufre neutre. C'est donc du soufre non oxydé qui manque quand le foie et la surrénale sont insuffisants.

Il est normal au surplus que la fonction thiopexique du foie soit troublée par les arsénobenzènes aussi bien que ses autres fonctions, car un foie lésé est altéré d'une façon globale, mais seulement d'une façon plus ou moins évidente, suivant la prédisposition de chaque sujet ; il nous suffira de rappeler l'importance de la glande hépatique, neutralisant et éliminant les toxiques, qui suffit à expliquer l'apparition d'accidents quand cet organe que l'on soumet à des atteintes répétées pendant le traitement arsenical, se trouve dans un état d'insuffisance telle qu'il ne supporte plus la thérapeutique. Loeper considère que grâce à sa fonction de sulfoconjugaison, le soufre du foie est sans doute le principal artisan du rôle antitoxique de cet organe. Si donc le métabolisme du soufre est troublé, ses fonctions antitoxique et éliminatrice déficientes permettront aux arsénobenzènes de léser la cellule hépatique si l'on a pas soin par la thérapeutique de substituer du soufre non oxydé : l'hyposulfite représente cet apport.

Ce qui importe encore au plus haut point, c'est le taux du soufre neutre qui atteint 40 à 50 % au lieu de 20 % ; ce déséquilibre témoigne d'une modification notable dans l'oxydation du soufre : dans les urines, même excès de soufre et surtout même excès de soufre neutre, c'est-à-dire non oxydé, atteignant 50 % du soufre total ; ceci est capital.

Tout le soufre qui vient du foie ne vient pas de l'alimentation,

mais aussi de la destruction des hématies dans la rate, comme l'ont montré Loeper, Decourt et Ollivier ; Vial nous a appris l'importance de la lyse des globules rouges par les arsenicaux. Sézary a également étudié la thiémie de certaines dermatoses ; dans la syphilis secondaire notamment, le soufre oxydé est généralement en diminution et dans tous les cas observés, le rapport d'oxydation qui est normalement de 80 % s'est trouvé notablement abaissé jusqu'à 48 % même dans un cas, montrant ainsi l'énorme proportion de soufre neutre par rapport au soufre oxydé. L'auteur cite l'observation d'une érythrodermie aiguë qui fut suivie aux différents moments de son évolution par l'étude de son rapport d'oxydation ; il vit ce rapport d'abord très abaissé au début : 53 %, tendre à la normale au déclin : 68 %, puis arriver au chiffre normal de 80 %, au fur et à mesure que l'affection se rapprochait de la guérison, traduisant ainsi le parallélisme de l'amélioration du rapport d'oxydation avec l'évolution favorable de l'érythrodermie.

Par quel mécanisme se produit la fixation d'hydrogène sur la molécule albuminoïde et la formation d'hydrogène sulfuré ? L'affinité élevée de l'ion hydrogène pour l'ion soufre est connue. S'agit-il d'un mécanisme électrostatique ? et ne doit-on pas encore chercher à invoquer, comme Flurin a essayé de le faire, l'action catalytique très spéciale du soufre ?

Retenons en tout cas des expériences de Rey-Pailhade que les tissus qui produisent le plus d'hydrogène sulfuré libre sont ceux précisément qui consomment le plus d'hydrogène libre. Flurin, étudiant le métabolisme du soufre a précisé que pour s'éliminer, le soufre subit une série d'oxydations successives.

Les travaux de F. G. Hopkins sur le glutathion ont montré notamment que ce corps provoque l'oxydation de certains protides, mais seulement lorsque ceux-ci présentent en groupe SH libre ; ce groupe est oxydé mais peut être régénéré par réduction de telle sorte que la consommation d'oxygène recommence. On peut faire ainsi absorber utilement au moins 18 cmc. d'oxygène, et vraisemblablement beaucoup plus, par gramme de protide ; c'est sur ces trois points essentiels du métabolisme du soufre qu'est basé le choix des préparations soufrées en thérapeutique.

Young et Arbor proposent cette explication, se basant sur

les travaux de Vœgtlin, Dyer et Léonard : on sait le rôle essentiel joué dans la vie, la respiration cellulaire, par le glutathion. Des substances comme les arsénoxydes exercent une action toxique en réagissant avec le groupe SH (sulphydrile) du glutathion, causant la mort de la cellule en réduisant en dessous des limites physiologiques nécessaires, le montant absolu des composés HS dans l'organisme. Ce serait donc en s'interposant dans le processus oxydatif gouverné par le glutathion que l'arsenic serait la cause de la mort cellulaire. L'hyposulfite de soude agirait en apportant aux cellules du soufre de remplacement sous une forme utilisable.

Levaditi, Anderson et Manin ont montré récemment que le soufre, en particulier celui présent à l'état de sulphydrile dans le glutathion réduit (dipeptide constitué par une molécule de cystine et une molécule d'acide glutamique) joue un rôle sinon exclusif, du moins très important dans la transformation *in vitro* de certains composés arséniques ou bismuthiques en leurs dérivés spérochétiocides acides (Trypanotoxyl et Bismoxyl). Les auteurs ont admis que le même processus oxydo-réducteur préside à l'activation des propriétés curatives de ces composés dans l'organisme vivant. Enfin Levaditi et ses collaborateurs, rapprochant leur conception de celle de Vœgtlin, ont conclu que « le glutathion réduit tissulaire assure la transformation, par voie de déshydrogénation, des acides arséniques en oxyde d'arsine, mais en même temps, le même glutathion agit en sens inverse sur cet oxyde d'arsine, qu'il rend inactif en le réduisant. Le résultat final de l'expérience, soit l'intensité de l'activité trypanocide du mélange foie + atoxyl dépend donc de l'équilibre établi, la réaction étant réversible ».

Nous venons de voir les heureux effets des eaux sulfureuses sur la nutrition générale des syphilitiques ; tous les anciens auteurs y avaient insisté, tous les auteurs modernes les confirment. Le soufre d'autre part n'est pas seulement un désintoxicant général, mais il a un rôle particulier d'élimination des métaux lourds.

En arsénothérapie, nous ne croyons pas que l'intoxication par les arsénobenzènes soit la cause directe des accidents. On sait en effet quelle est la faible toxicité de ces produits quand ils sont fraîchement préparés et que les manipulations de la fabri-

cation et de la dissolution ont été correctement effectuées. On a pu se demander par contre si les accidents ne sont pas attribuables à une accumulation des doses. Riebes a en effet remarqué que les injections répétées à courts intervalles, pouvaient retarder l'élimination du salvarsan. Cette explication semble insuffisante à elle seule pour rendre compte de tous les accidents, mais entre dans une grande part cependant dans leur production et leur éclosion.

C'est le plus souvent à la fin d'une série et après de fortes doses ou des injections trop rapprochées qu'apparaissent les accidents et l'on peut se demander si l'on n'atteint pas ainsi la dose toxique ainsi que l'a montré Ehrlich. Par ses propriétés, l'hyposulfite de soude est ici des plus utiles.

Action éliminatrice du soufre

Une propriété remarquable de l'hyposulfite de soude, c'est son efficacité comme antidote dans les empoisonnements par divers toxiques et comme favorisant l'élimination des métaux à poids atomiques élevés, deux propriétés que nous croyons analogues, ou du moins qui empruntent le même mécanisme.

Il est établi par des expériences cliniques de longue date que le soufre aide l'élimination des métaux lourds (plomb) et les syphiligraphes utilisaient ce métalloïde pour aider l'organisme à assimiler et à excréter d'abord le mercure, qui était alors presque le seul agent curatif de la syphilis, puis le bismuth lorsqu'il fut introduit dans la thérapeutique. Les anciens syphiligraphes Gaucher, Astrié, Wurtz, Lambron, Pégot, Bordeu avaient noté les heureux effets des eaux minérales sulfureuses. De tous temps ils préconisaient les cures de boisson à leurs malades pour favoriser l'élimination des divers composés mercuriaux qu'ils leur administraient ou leur injectaient comme complément de la thérapeutique antisypilitique.

Cette heureuse influence des cures hydrominérales chez les syphilitiques a été exposée à la Société d'Hydrologie par le Professeur Gougerot qui reprenait cette question et lui redonnait un regain d'actualité dans un rapport où il notait le double rôle de la crénothérapie : aider aux traitements antisypilitiques et

corriger les troubles et les lésions créées par la maladie ; enfin il préconisait dans les accidents mercuriels, le soufre, grand antitoxique, éliminant le mercure accumulé, désaturant les tissus. Blanc, Flurin, Heitz, Pierret et Salles dans la même séance de la Société d'Hydrologie disaient que l'action favorable des composés sulfurés sur l'absorption et l'élimination du mercure et du bismuth semblait un fait clinique incontestable. De multiples observations en ont été recueillies et publiées par Boutilier à Uriage, Flurin à Cauterets, Salles à Luchon. Chacun d'eux a pu constater la possibilité d'augmenter la tolérance du malade vis-à-vis du médicament et d'accroître les doses usuelles sans craindre l'apparition du moindre phénomène toxique ; chacun d'eux a pu observer la disparition pendant la cure thermale de ces réserves intra-musculaires accumulées depuis des mois et parallèlement l'augmentation de l'élimination urinaire.

Boutilier dans une étude très approfondie de la question, insiste sur les très intéressants effets qu'il a obtenus par les cures thermales sulfureuses chez les syphilitiques. Il cite nombre d'observations puisées dans la littérature de malades traités auparavant au mercure sans succès et dans les urines desquels on ne constatait plus de mercure et qui sous l'influence d'une simple cure de boisson d'eau d'Uriage faite à domicile, redissolvent et remettent en circulation le mercure resté sous forme de dépôts inutilisés dans l'organisme, et en même temps voient guérir des lésions jusque-là rebelles et réapparaître l'élimination du mercure dans leurs urines.

On voit toute l'étendue du bénéfice que les malades traités par le mercure tiraient des cures hydro-minérales sulfureuses subies dans les diverses stations. Mais tout malade ne pouvant délibérément aller aux eaux, on avait songé alors à faire profiter les « mercurialisés » des avantages de la cure sulfurée en leur faisant ingérer des eaux minérales transportées (Berthier) ou du soufre colloïdal (Maillard et Bouveyron).

En effet non seulement les eaux minérales sulfureuses ont une action éliminatrice mais bien d'autres préparations soufrées agissent de même. Faut-il rappeler le classique miel soufré dans la colique de plomb ? Il semble d'ailleurs qu'une action analogue puisse être obtenue par des injections de soufre sous ses multiples formes ; l'on peut se demander si le soufre n'agit

pas par sa présence comme ces corps qu'en chimie on appelle catalyseurs (Flurin). En 1915-1916 Lœper et Vahram avaient introduit dans la thérapeutique les injections de soufre-mercure colloïdal. Bory a pu préconiser l'emploi de l'huile soufrée comme traitement adjuvant de la syphilis. Des injections de 1 à 5 cmc. tous les 5 à 8 jours permettraient l'intensification des doses de mercure. Ce n'est là qu'un mode particulier d'utilisation de l'effet solubilisant du soufre sur le mercure. Gougerot, étudiant les médications adjuvantes de la syphilis dans le *Journal des Praticiens*, n'hésite pas à mettre au deuxième rang le soufre et les sulfureux qui favorisent l'absorption et l'élimination de médicaments du type mercure et bismuth et regrettait qu'on ait eu le tort de les abandonner. Dans son traité, il recommande également les bains sulfureux, au moins deux fois par semaine et tous les jours pendant les séries de traitement mercuriel intensif, les eaux sulfureuses, en période de cure ou tout autre préparation sulfurée. « Ce traitement sulfureux ou soufré adjuvant, de même que l'association du soufre dans les solutions mercurielles (Lœper, Molinery) devrait être employé plus qu'il ne l'est actuellement, car il renforce singulièrement l'activité du mercure », conclut Gougerot.

Tout dernièrement Carle et Leuret viennent de rapporter dans le *Bulletin général de Thérapeutique* la guérison de cinq malades atteints d'intoxication mercurielle aiguë par des injections intra-veineuses de soufre colloïdal. Ces auteurs supposent qu'il y a immobilisation du mercure métallique ou des chloroxyl-albumines toxiques (Merget), à l'état de composés soufrés insolubles et par suite moins dangereux et l'on peut se demander si le soufre n'agit pas par sa présence et s'il ne se produit pas une action analogue pour le bismuth et l'arsenic.

Lardat rappelle que divers auteurs à la suite des travaux de Ravaut sur l'hyposulfite de soude avaient songé à utiliser ce produit *per os* ou par voie veineuse pour prévenir ou guérir les divers accidents de l'hydrargyrisme.

Soufre et bismuth.

Dès l'apparition des préparations bismuthiques dans la thérapeutique de la syphilis, divers travaux (Boutelier, Salles, Flu-

rin, Blanc, etc.) ont montré qu'en clinique, les eaux sulfureuses possédaient vis-à-vis du bismuth, les mêmes propriétés qui étaient reconnues à l'égard du mercure. Il était en effet logique d'instituer contre les accidents analogues du « bismuthisme » la même thérapeutique et d'utiliser le soufre.

C'est ainsi que Pierre Salles à Luchon a constaté la guérison rapide de stomatites bismuthiques sous l'effet de la seule absorption des eaux de l'endroit et a pu, chez ces mêmes malades, intensifier dans la suite la cure médicamenteuse.

Boutelier relate le cas de deux malades porteurs de lisérés bismuthiques disparus à la suite d'une cure sulfosaline d'Uriage.

Des résultats analogues furent notés par Flurin à Cauterets, par Blanc à Aix-les-Bains, Pelon à Luchon et par tous les médecins des stations sulfureuses.

De même, Flurin et Jean Heitz au Congrès de Lisbonne (octobre 1930) et Blanc à Aix ont relaté l'observation de malades intolérants notoires au bismuth, ayant présenté à chaque tentative de la stomatite ou de la grippe bismuthique, et qui ont pu, grâce à l'adjuvance de la cure sulfurée reprendre sans incident le traitement médicamenteux spécifique.

Le Professeur Gougerot au Congrès de la Presse Thermale et Climatique (1^{er} juillet 1929) résumait ainsi les avantages que l'on devait attendre de l'association sulfo-bismuthique : « Dans la bismuthothérapie, le soufre rendra les mêmes services que dans les cures mercurielles : atteindre les doses plus fortes, prolonger les cures, éviter l'intolérance, désaturer l'organisme, diminuer et traiter les accidents ».

En même temps que les médecins des stations hydrominérales sulfurées utilisaient l'effet des eaux contre le « bismuthisme », d'autres auteurs associaient au traitement bismuthé du soufre *per os*. Dès les premiers essais de la médication Louis Fournier et Guénot firent absorber à leurs malades des pastilles soufrées. En 1924, Azoulay utilisa dans le traitement de la stomatite des cachets de soufre. Le soufre colloïdal et les bains sulfureux ont pu faire disparaître des collections bismuthiques (Galliot, Legrand) et Bory a renouvelé pour ce médicament ses essais heureux d'injections d'huile soufrée. Enfin de nombreux auteurs Pautrier, Gougerot, Galliot préconisèrent avec succès l'association sulfo-bismuthique en réunissant les deux corps dans

une même préparation injectable. Gschwind, Gouin et Iegat confirmèrent les résultats du Professeur Pautrier. A ces résultats cliniques manquaient une expérimentation et des résultats probants ; Lardat vient de montrer dans sa thèse, en établissant des courbes d'élimination du bismuth dans les urines, la part que prend le soufre dans l'élimination de ce médicament et son action thérapeutique dans les accidents de la bismuthothérapie.

L'hyposulfite paraît surtout utile dans le traitement des accidents bismuthiques, tels qu'érythrodermie et stomatite.

Soufre et composés arsenicaux

La question est beaucoup plus controversée de l'action du soufre vis-à-vis des arsénobenzènes. Elle ne paraît pas résolue à l'heure actuelle, et son étude systématique serait à entreprendre. Le rôle des cures hydrominérales dans l'arsénothérapie a été peu étudié, non pas que l'on ignore le rôle du soufre qui fait partie de la plupart des arsénobenzènes et notamment du sulfarsénol, du galyl, etc... et cependant si l'on se souvient que le grand facteur d'intolérance de l'arsenic est le trouble hépatique, l'on conçoit tous les services que peuvent rendre dans la tolérance à l'arsenic les eaux minérales. Maintes fois Gougerot a vu des syphilitiques graves qui ne pouvaient tolérer l'arsenic, le supporter après une cure hydrominérale sulfureuse et en retirer un bénéfice vital.

Il en est de même de quelques autres formes de médication soufrée. Leur action doit être considérée à deux points de vue :

1^o Effets sur les accidents de la médication arsenicale : Nous les verrons plus loin lorsque nous parlerons de l'« intramine » de Mac Donagh et le but de ce travail est de montrer les heureux effets de l'hyposulfite de soude. Il a une action certaine, dont le mécanisme demanderait encore bien des recherches pour être parfaitement élucidé, mais dont nous essaierons cependant de dégager les grandes lignes.

2^o Effets sur l'efficacité de la médication arsenicale. Ils existent également dans un sens favorable. Nous n'avons besoin que de rappeler l'importance du groupement méthylsulfureux du

« Sulfarsénol », le renforcement d'action d'un composé arsenical par l'intramine, les négativations de réactions sérologiquement résistances par l'emploi de l'hyposulfite de soude isolé ou adjoind en injections et ingestion à un traitement par le novar. Comment s'expliquent de telles constatations ? Y a-t-il simplement action adjuvante favorisant celle du composé arsenical, y a-t-il action réelle, directe ou plutôt indirecte du soufre sur le parasite ; il n'est pas permis aujourd'hui de trancher la question sur ce point isolé.

Il est un fait qui domine toute la thérapeutique sulfurée, c'est que le seul soufre utile, c'est le soufre non oxydé, et que par conséquent, un composé du soufre sera d'autant plus actif que sa molécule contiendra moins d'oxygène. Ce qui est vrai pour l'action thérapeutique générale des corps soufrés l'est également pour leur action solubilisante sur les albuminates de mercure et de bismuth. En des termes analogues, Berthier, dans sa thèse, notait que l'emploi des eaux sulfureuses en activant les fonctions du foie et des reins, rendait plus complète l'utilisation du médicament et plus rapide l'élimination du médicament anti-syphilitique et par cela même diminuait les dangers d'intoxication :

« Les produits les moins oxydés sont ceux qui paraissent avoir l'action la plus prompte ; les hyposulfites agissent presque aussi rapidement que les sulfures et bien plus rapidement que les sulfures ». Nous concluons que l'hyposulfite de soude remplit ces conditions à la perfection, puisque non seulement ce sel apporte du soufre non oxydé, mais encore se trouve avoir indiscutablement des qualités éliminatrices et réductrices fort développées.

La fin de ce travail montrera qu'en clinique l'hyposulfite s'est montré efficace dans le traitement des intoxications par les métaux à poids atomiques élevés et en particulier, des divers accidents de l'arsénothérapie.

Mode d'action de l'hyposulfite

En ce cas, comment l'hyposulfite agit-il ? On peut procéder par une analogie que la clinique semble confirmer avec ce qui se passe au niveau des reliquats mercuriels et bismuthiques. Il

est établi que le mercure et ses dérivés passent dans l'organisme à l'état de bichlorures et plus généralement de composés chlorés. C'est ici qu'il faut rappeler les expériences de Desmoulière vieilles de 27 ans (1905) sur l'élimination du mercure par les corps dérivés du soufre : sulfures, hyposulfites, etc... Cet auteur avait montré que l'hyposulfite dissout le précipité formé *in vitro* par de fortes quantités de sérum et de bichlorure de mercure et il en donne l'explication suivante : l'hyposulfite décompose les précipités d'albuminate de mercure avec formation d'hyposulfites et de sulfites doubles de mercure et de sodium (sels solubles) et redissolution de l'albumine ainsi séparée de sa combinaison.

Lardat n'hésite pas à dire que ce mode d'action du soufre à l'égard du mercure peut être appliqué au bismuth et il l'a prouvé par de nombreux faits cliniques et expérimentaux. En cela il était d'accord avec Arnozan et Lamarque qui pensent que l'on a pu attribuer les effets des eaux minérales dans la syphilis déjà traitée par le mercure, aux sulfites et aux hyposulfites qui facilitent plus particulièrement et dans une large mesure la redissolution des albuminates mercuriques insolubles formés dans l'organisme, lesquels, spontanément, ne peuvent être redissous que par un grand excès d'albumine.

Bien des auteurs reconnaissent un mécanisme biologique analogue dans l'élimination du bismuth et l'on peut se demander s'il n'en est pas de même pour l'arsenic ; si aucune preuve clinique ou expérimentale n'y autorise, on peut cependant invoquer cette hypothèse. Est-ce à une action analogue sur l'arsenic que le soufre doit son emploi si varié, si efficace et si répandu ? il est permis de le supposer bien qu'en clinique, aucune expérimentation calquée sur celle de Desmoulière ne soit venue le confirmer. Doit-on étendre à l'hyposulfite de soude les mêmes propriétés que l'on attribue au soufre et à ses composés sulfurés ? A cette question, nous répondons nettement oui, sans aucun doute dans notre esprit, et nous allons montrer dans les pages qui vont suivre l'action éliminatrice de ce corps sur les toxiques constitués par les métaux à poids atomiques élevés.

L'hyposulfite de soude dans quelques intoxications

Reprenant après Ravaut l'étude de l'hyposulfite dans les accidents du traitement de la syphilis, Mac Bride et Dennie, ainsi que de nombreux auteurs américains à leur suite, ont étudié également l'action de ce produit dans diverses intoxications métalliques. Un peu partout dans ces dernières années, des publications ont vu le jour étendant encore le champ d'action de l'hyposulfite de soude comme antidote des poisons.

Lardat rappelle dans sa thèse que divers auteurs, à la suite des travaux de Ravaut sur l'hyposulfite avaient songé à utiliser ce produit *per os* ou par voie veineuse pour prévenir ou guérir les divers accidents de l'hydrargyrisme ; quant au bismuth, l'hyposulfite paraît surtout utile dans le traitement des accidents tels qu'érythrodermie et stomatite. De ses bons effets dans l'intoxication mercurielle au cours du traitement de la syphilis, on pouvait déduire son efficacité dans les empoisonnements par le sublimé ou le calomel. Elle est prouvée par de nombreuses observations (H. Meyer, Malerba, Mac Murray et Gibson, Buzzo). S'il s'agit d'empoisonnements à la suite d'injections vaginales, avec une solution de sublimé, on associera au traitement par voie veineuse les douches locales avec une solution d'hyposulfite à 5 %, suivies de pansements gras dans lesquels on incorporera 1 % du produit pour permettre la neutralisation locale et la libération du mercure (Dennie et Mac Bride).

Lematte et de nombreux auteurs ont employé l'hyposulfite de soude intra-veineux et *per os* dans le traitement des intoxications saturnines, et de bons résultats en ont été proclamés. Lorenzini, cherchant à supprimer une partie des effets accéssoires toxiques du plomb colloïdal employé expérimentalement dans les recherches sur le traitement du cancer par les injections intra-veineuses de ce corps, a obtenu la stabilisation du plomb colloïdal par l'hyposulfite de soude qu'il a choisi pour deux raisons : 1° son pouvoir réducteur et antifloculant qui empêche la transformation du plomb colloïdal en plomb ionisé (toxique) et 2°, l'action désintoxicante qu'il exerce dans les empoisonnements par les métaux lourds. Les accidents résultant de l'intro-

duction dans l'organisme de cuivre, de zinc, d'argent, et de tous les métaux de ce groupe sont améliorés et guéris par cette thérapeutique.

La sancocrysine (hyposulfite d'or et de sodium) détermine fréquemment, par la voie veineuse, des accidents généraux graves et des dermatites intenses. Les injections intra-veineuses d'hyposulfite ont été employées avec succès dans le traitement de ces complications (Gelbjerg-Hansen, Iersild). Ravaut a eu l'occasion sur quelques malades de vérifier ces faits.

Ce sont en particulier des auteurs espagnols qui ont, ces dernières années, préconisé l'emploi de l'hyposulfite intra-veineux pour combattre avec succès les empoisonnements si graves par le cyanure de potassium et l'acide cyanhydrique (Martinez y Martinez, Chacon, Buzzo, Zimman, Piqué). La marche rapide de tels empoisonnements a parfois nécessité l'emploi, couronné de succès, de l'injection intracardiaque d'hyposulfite. Buzzo et Carratala ont fait en 1927 une excellente revue générale de la propriété antitoxique de l'hyposulfite à la suite de nombreux suicides par des poisons variés, mais principalement le cyanure de potassium et le bichlorure de mercure ; ils ont sauvé leurs malades par des injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude. Son action antitoxique à l'égard du cyanure de potassium a été démontrée en 1895 par cinq expériences de Lang, en Allemagne, et par Heymans et Masoin en France ; l'auteur allemand ayant montré l'efficacité du produit contre des doses trois ou quatre fois mortelles.

La même action de l'hyposulfite envers les toxiques est signalée un peu partout par de nombreux auteurs: en 1899 Verbrugge vis-à-vis des mononitriles gras et aromatiques, en 1900 Meurice pour les nitrites. Avant la guerre, Morishima en Allemagne, Gegen Jodeyan en Angleterre, E. de Somer contre le nitrite malonique ; Buzzo, en 1926, avait fait une étude expérimentale de l'intoxication par le cyanure de potassium ; enfin en 1927 avait eu lieu une véritable éclosion d'articles sur la question : Alberto Martinez, Osvaldo Castellano et Mariano J. Mendez, Almanzor Lasaga, tous avaient ramené à la vie grâce à l'hyposulfite, des malades qui s'étaient mortellement intoxiqués. A la suite de ces constatations cliniques, de nombreux chercheurs

établirent par des expériences (T. J. Combes) la part qui revenait aux ions Na et à l'anion hyposulfite dans ces succès.

Récemment enfin c'est à ce produit qu'on s'est adressé pour prévenir les accidents que peut entraîner l'emploi du thallium:

On sait les dangers du traitement des teignes par le thallium, principalement lorsqu'on s'adresse non à des enfants mais à des adolescents. Tous les essais tentés pour diminuer la toxicité (emploi de sels de thallium, association à des préparations soufrées ou iodiques) étaient restés sans résultat. Buschke, ayant constaté que dans quelques cas l'hyposulfite de soude paraissait supprimer les accidents, poursuivit avec Duchan et Joseph des expérimentations sur l'animal. Ces auteurs constatèrent que souris et rats succombent aux doses habituellement toxiques de thallium, administrées après ingestion d'hyposulfite ou même après une série d'injections prolongées. Ils résistent au contraire si les injections d'hyposulfite accompagnent ou suivent l'injection de thallium. Mrongowius, amené à traiter par le thallium des teigneux de 12 à 18 ans, donc à l'âge dangereux expérimenta sur 15 malades. Les doses de thallium étaient de 8 mmgr. par kilo, c'est-à-dire qu'environ 1 gr. à 1 gr. 50 étaient administrés par jour, par la voie buccale. Six malades prirent de l'acétate de thallium seul, et neuf du thallium et de l'hyposulfite. Ces derniers seuls ne présentèrent aucun signe d'intoxication, et l'épilation fut obtenue identique dans tous les cas.

Ravaut en 1929 proposa l'hyposulfite comme antitoxique dans les accidents de l'acétate de thallium. En Russie où l'on utilisait déjà sur une vaste échelle ce produit pour déterminer l'épilation des teigneux, l'on a signalé des accidents toxiques, mais dans deux cas, Bogdanov et Latko remarquent qu'ils ont pu les neutraliser par le thiosulfate de soude qui n'est autre que l'hyposulfite de soude.

Bien avant tous ces auteurs, Ravaut dès 1920 avait constaté les propriétés antitoxiques de l'hyposulfite et préconisé son emploi contre l'intoxication arsenicale; nombre d'auteurs, surtout anglais et américains du Nord et du Sud, ont confirmé ses recherches et l'ont suivi dans cette voie.

L'action antitoxique préventive et curatrice de l'hyposulfite de soude, dont nous verrons plus loin les mécanismes possibles, est donc aujourd'hui bien démontrée.

Action éliminatrice de l'hyposulfite

L'hyposulfite exerce probablement une action protectrice vis-à-vis du rein.

Beinhauer et Pittsburg, après avoir constaté que l'action chimique de l'hyposulfite n'a pas été clairement expliquée, pensent qu'elle est due à la présence de l'ion soufre qui est capable de transformer les éléments toxiques, bismuth, mercure, arsenic en sulfures non toxiques, et insolubles dans les tissus. Ils rappellent que des analyses sérieuses ont démontré que l'augmentation de l'excrétion de l'arsenic dans les urines était en rapport avec l'emploi de l'hyposulfite intra-veineux. Ce fait est d'ailleurs nié par Kahn et Loevenhard dont les travaux ont montré des résultats opposés, mais ces auteurs concèdent que la quantité d'arsenic trouvée dans l'urine ne peut être prise pour base pour juger de l'efficacité thérapeutique de l'hyposulfite dont ils reconnaissent les heureux effets.

Vöegtlin, Johnson et Dyer, cités par Buzzo et Carratala qui partagent leurs idées, pensent au contraire que l'action efficace de l'hyposulfite dans les intoxications par les métaux lourds, est due au fait qu'il transforme en sulfites solubles non toxiques les divers poisons de la toxicologie : plomb, zinc, cuivre, bismuth, mercure, enfin et surtout arsenic ; cette réaction chimique se passerait aussi bien dans les intoxications accidentelles que dans l'emploi de ce corps comme médicament.

Par contre Lematte qui conseille de combattre les accidents causés par le plomb, le mercure, etc., par l'hyposulfite, pense que ce corps donne avec les toxiques des sulfures insolubles.

Retenons qu'il est possible que l'hyposulfite agisse grâce à une action chimique ; la présence dans ce médicament de l'ion soufre capable de convertir les éléments toxiques en composés insolubles qui seront excrétés plus lentement et par suite n'atteindront pas le filtre rénal en trop haute concentration, protégerait ainsi le rein d'une façon efficace.

Nous croyons que l'hyposulfite a de véritables qualités éliminatrices provoquant une importante chasse biliaire et une diurèse considérable qui entraîne rapidement les toxiques.

En effet les résultats expérimentaux de Lebduska permettent

d'attribuer à l'hyposulfite de soude une puissante action diurétique, qui, n'étant pas liée à la vasodilatation des vaisseaux du rein, peut être considérée comme due à sa qualité de cristalloïde, d'une part, et d'autre part, à l'action excitatrice spécifique exercée sur l'épithélium rénal. Après l'administration par voie digestive, il provoque de plus une augmentation considérable de la sécrétion biliaire. Cette stimulation des fonctions éliminatrices doit certainement jouer un rôle important dans l'action thérapeutique de ce corps au cours de certaines intoxications et maladies où on l'emploie comme médicament, action qui a été très approfondie par Kabelik dans ses très intéressantes recherches.

Caujolle, d'Alger, s'étant étonné que la littérature ne fasse mention d'aucune recherche entreprise sur l'élimination biliaire du soufre et de ses dérivés minéraux, a rapporté dans sa thèse une expérience personnelle qu'il fit avec l'hyposulfite de soude. Il injecte dans la saphène d'un chien (exp. n° 65 de sa thèse) une solution aqueuse d'hyposulfite de soude à 10 % ; cette injection déclenche une diurèse importante : « le débit urinaire augmente dans des proportions considérables », dit-il ; la bile recueillie pendant les 37 minutes consécutives à l'injection ne contenait pas d'anions hyposulfureux ; l'urine initialement jaune foncée est devenue progressivement jaune citron, puis jaune pâle ; 37 minutes après, elle est à peine colorée ; les anions hyposulfureux existaient, au contraire de la bile, mais pas en très grande quantité dans l'urine recueillie pendant le même laps de temps.

De nombreux auteurs ont prouvé en clinique et au laboratoire l'élimination normale des arsenicaux minéraux ou organiques par la bile (Obregia et Carniol) et par l'urine ; l'hyposulfite, en augmentant considérablement la sécrétion biliaire et le débit urinaire, favorise l'élimination du toxique par ces deux voies et permet de mieux supporter la médication arsenicale antisyphilitique.

L'action de l'hyposulfite sur l'élimination biliaire est très intéressante et explique le grand intérêt de son emploi depuis que Babalian a insisté sur la fréquence des rétentions biliaires latentes tant chez les syphilitiques à toutes les périodes de la maladie, que chez les malades soumis à la thérapeutique arsenicale ; l'hyposulfite, éliminant la bile, évite ainsi à la cellule

hépatique la lésion qui résulterait de l'action prolongée de l'arsenic due à sa présence dans la bile en rétention qui normalement se trouve être une importante voie d'excrétion du médicament.

Frenkel-Heiden et E. Navassart ont montré également, qu'après l'injection de néosalvarsan, l'élimination de l'arsenic se fait en quantités considérables par les fèces et dure de 10 à 20 jours et qu'il est très probable que la majeure partie dérive de l'élimination biliaire, et l'on peut même se demander s'il ne faudrait pas rechercher systématiquement cet effet cholagogue de l'hypo-sulfite, employé par voie buccale chez les syphilitiques en cours de traitement, pour aider l'élimination du toxique par cette voie d'élimination accessoire.

Les auteurs américains Beinhauer, Jacob et Pittsburg, qui connaissent à fond la question de l'arsénothérapie, expliquent de la façon suivante les accidents causés par cette médication avant de montrer le mode d'action de l'hyposulfite qu'ils ont beaucoup utilisé dans ces cas :

« C'est notre opinion, écrivent ces auteurs, que les accidents sont dus à une saturation des tissus par les métaux lourds employés dans le traitement, saturation due au continuel réapprovisionnement de métal actif dans les tissus ». Prenant pour exemple l'arsenic qui a été le plus étudié de tous ces métaux, ils citent l'opinion de Groehl et Myers qui est aussi la leur sur le mécanisme de l'intoxication : « Dans certains cas, le salvarsan provoquerait, d'après eux, une intoxication du système nerveux automatique, alors que le shock et la diminution du nombre des leucocytes est constant, d'après eux, après toute injection de salvarsan. Il y a deux sortes de fonctions du foie et de la peau à considérer, d'abord l'obstacle à l'entrée d'une trop grande quantité d'arsenic, dans les cellules, secundo, l'excrétion de l'arsenic qui a pu être déposé dans les cellules. De l'intoxication du système nerveux automatique découle la disparition du contrôle nerveux des cellules de la peau et du foie, qui conduit au cercle vicieux suivant : d'abord la disparition de la « barrière fonction » entraîne la précipitation dans les cellules d'une trop grande quantité d'arsenic apporté par le sang ; ensuite l'activité cellulaire est tellement diminuée que les organes sont incapables d'excréter l'arsenic en quantité suffisante ; enfin la quantité

excessive d'arsenic produit une lésion, et toujours la destruction des cellules, d'où dermite, ictère ». Ces faits sont confirmés par Muller et Myers qui ont montré que le foie et la peau contrôlés par le système nerveux automatique sont les premiers organes attaqués par le poison arsenical. Juster, en France, avait insisté sur le facteur sympathique de la crise nétritoïde, crise vagotonique.

Beinhauer et Pittsburg pensent que l'efficacité de l'hyposulfite est due à une stimulation du processus d'élimination qui suit l'injection d'arsenic, mais qui a été ralenti par l'action toxique de ce métal. L'hyposulfite de soude introduit dans l'organisme, suit les mêmes voies que l'arsenic, mais alors que ce dernier intoxique les cellules et ralentit leur action, l'hyposulfite grâce à son action tonique, dépourvue de toxicité, stimule le processus d'élimination de ces deux corps. A la suite de ces considérations les auteurs admettent alors le rôle protecteur de l'hyposulfite, protégeant le système nerveux automatique contre l'empoisonnement par les métaux lourds, quand les cellules sont débarrassées de cette surcharge métallique et que l'hyposulfite a neutralisé ce facteur hautement irritant du système nerveux automatique, il est probable que les cellules redeviennent capables de retrouver l'équilibre normal de leur « fonction barrière » et que l'arsenic peut être excrété normalement.

A l'appui de ces opinions, il faut rappeler qu'un autre auteur américain, Osborne, et 1916, ayant fait l'étude microscopique de l'arsenic dans les dermatites arsenicales, a constaté que les dépôts d'arsenic dans la peau au cours de érythrodermies arsénobenzoliques, diminuait rapidement sous l'influence des injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude.

Carl Voegtlin, Johnson et Dyer, après avoir établi que normalement, on trouve dans l'organisme animal du soufre qui le protégerait contre l'action toxique de corps variés, principalement l'acide cyanhydrique, qui est un poison spécifique du système sulfuré des tissus, montre que les tissus qui ne renferment pas de soufre ou n'en renferment qu'une quantité insuffisante ne sont pas protégés contre l'attaque de ces poisons spécifiques car ils pensent que le système sulfuré des tissus a une fonction essentielle primordiale dans la protection du métabo-

lisme normal des oxydo-réductions ; et ils en donnent l'explication suivante :

Ils prennent comme point de départ les deux faits suivants : la mort est inévitable dès l'attaque de certains poisons spécifiques (arsenic, cyanure, cuivre, sel d'or) ; normalement l'hypo-sulfite ne se trouve pas dans l'organisme et son action consiste à lui fournir du soufre sous une forme active ; une autre conclusion de cet excellent travail est celle qui se rapporte à l'utilisation de l'oxygène par les tissus du rat, animal qui sert aux expériences. Ils expliquent le fait qu'après la mort par l'acide cyanhydrique, le sang des animaux contient beaucoup plus d'oxyhémoglobine que dans les conditions normales, de la façon suivante : En présence de l'acide cyanhydrique, les tissus sont incapables d'utiliser l'oxygène, et, dit Vœgtlin, la cause primitive de ce manque d'assimilation de l'oxygène serait due à l'altération de la fonction normale du système sulfuré par les cyanures, qui est beaucoup plus développée dans l'empoisonnement que dans les conditions physiologiques normales et il conclut que le système sulfuré des tissus est un des plus importants facteurs du contrôle de la consommation de l'oxygène et que la fonction de ce système dans la régulation du rapport $\frac{\text{oxydation}}{\text{réduction}}$ est vitale.

Ces faits qui ont été bien vus par les auteurs argentins étaient connus depuis longtemps des auteurs français ; c'est en 1901 que le Professeur Lœper commença ses recherches sur le métabolisme du soufre que nous avons exposées plus haut.

Nous avons vu que le seul soufre utile à l'organisme est un soufre non oxydé ; le corollaire thérapeutique de ce fait, c'est qu'un composé du soufre est d'autant plus actif qu'il est moins oxygéné ; l'hyposulfite, corps réducteur, est donc le composé soufré le plus indiqué.

Les idées que Bory et Flurin ont émises en 1924 sur les eaux sulfitées et hyposulfitées ont été reprises par le Professeur Mouriquand et P. Michal dans leurs études sur l'hyposulfite de soude et l'on est amené à concevoir l'existence de sulfureux dont l'activité pharmacodynamique n'est pas forcément lié à l'émission d'hydrogène sulfuré.

Il semble que l'on puisse admettre comme conclusion qu'un

des rôles du soufre sous forme d'hyposulfite est d'être en quelque sorte un mobilisateur actif d'oxygène, un excitant des combustions. En effet le soufre, indispensable à l'édification de la matière albuminoïde, ne saurait être considéré dans l'organisme comme un agent passif ; son indiscutable action catalytique nous prouve suffisamment qu'il est un agent très actif et vivant des travaux organiques.

Nous terminerons cette question par ces paroles de Mélamet : « La thérapeutique, la vraie thérapeutique, la seule qui découle de la connaissance des causes morbides devra être « substitutive » avant tout », et nous pensons que l'ion soufre remplit justement cette action substitutive et que le meilleur moyen d'introduire du soufre à haute dose dans l'organisme est l'injection d'hyposulfite de soude.

Enfin si le soufre qui était autrefois beaucoup employé dans le traitement de la syphilis est tombé à peu près en désuétude, certains auteurs en ayant fait des essais peu concluants, rappelons qu'au début bien des médecins avaient attribué une action faiblement spirillicide à ce métalloïde : l'éminent clinicien qu'était Bazin pensait que les cures sulfurées « sont des agents curatifs directs de la syphilis, et l'on sait l'action heureuse à ce point de vue des stations des Alpes et des Pyrénées ». Nous ne pouvons passer sous silence qu'aujourd'hui la question syphilis et soufre se présente d'une façon beaucoup plus large et avec un intérêt considérablement augmenté. Par la découverte de certains composés organiques, on a pu parler de sa réhabilitation dans le traitement de la syphilis.

Mac Donagh étudiant le mécanisme d'action du salvarsan dans la syphilis était arrivé à cette conclusion qu'il doit détruire le parasite indirectement et non directement comme le pensait Erlich. C'est en partant de ces considérations que Mac Donagh, en 1916, prépara des sulfures organiques dont il expérimenta ensuite l'action antisiphilitique : intramine. L'honneur de l'emploi de ce corps, dans le traitement de la syphilis est accordé à Mac Donagh, mais sa paternité doit être rapportée à K. et A. W. Hofman (cités par Merck) qui, en 1894, utilisaient comme topique, une préparation de même formule que l'intramine. Le soufre a-t-il une action propre sur la syphilis ? Mac Donagh le

soutient ; l'action spirillicide de l'intramine qui serait indirecte est manifeste *in vivo*.

Il a pu constater un curieux et précieux effet de renforcement mutuel des deux médications ; l'injection préliminaire d'intramine amplifie l'action des antisyphilitiques classiques ; d'où l'intérêt d'intercaler à quelques jours d'intervalle, les injections de néosalvarsan et d'intramine (Matheu). Nous verrons que nous avons employé le même procédé, dans une de nos observations pour faire tolérer le novar à un de nos malades. L'intramine n'est pas toxique pour le système nerveux comme peuvent l'être mercure et arsenic (Luzadder).

Non seulement l'intramine renforce l'action du novar, mais aussi elle peut en prévenir les accidents et elle a pu être employée avec profit dans les intoxications novarsénobenzoliques (Simon).

Les résultats rapportés par Mac Donagh et quelques auteurs étrangers sont mieux qu'encourageants. À notre connaissance, ce produit, dont l'expérimentation est rendue facile par son innocuité, a été peu étudié en France ou, du moins, les résultats de son étude n'en ont pas été rapportés (Ravaut *in* « thèse de Missirliu »). Peut-être Fracastor avait-il raison qui cherchait à opposer à la syphilis les propriétés parasitocides et antiputricides du soufre ?

C'est une autre variété de recherches qui a amené certains auteurs à la synthèse de corps médicamenteux : arsenic et mercure avec le soufre.

Une partie de la toxicité du 606 est due à sa tendance à l'oxydation spontanée dans l'organisme. Si d'autres théories ont été proposées pour expliquer sa nocivité, celle-ci n'en est pas moins généralement admise. L'adjonction au produit injecté d'un réducteur, tel l'hyposulfite de soude pourrait empêcher ou atténuer ces phénomènes d'oxydation. Les recherches de Lehnoff-Wyld ont eu pour but d'introduire dans la composition même du produit antisyphilitique ce réducteur et ont abouti au sulfarsénol. L'effet curatif de cette association n'est pas diminué par la chaîne latérale, ainsi que l'a montré l'expérimentation, et l'on peut envisager pour elle un rôle de mordant entre le médicament et le parasite.

L'association médicamenteuse soufre-mercure a été récemment reprise en Amérique, sous une forme intéressante par

Wakerlin et Eiseman, qui, attribuant au soufre une action spirillicide, ont cherché dans la syphilis expérimentale du lapin les effets thérapeutiques de différents produits. Plus près de nous, Hille étudiant l'action du sulfure de mercure colloïdal, a constaté qu'il joignait à une tolérance remarquable des propriétés antisypilitiques supérieures à celles des préparations mercurielles classiques et il a pu obtenir des négativations sérologiques chez des spécifiques dont le Wassermann avait jusqu'alors résisté à tout assaut thérapeutique.

En résumé, ce n'est pas seulement comme favorisant l'élimination des toxiques, que comme les travaux de Kabelik le montrent, l'hyposulfite par voie veineuse, possède une puissante action diurétique ; après administration par voie digestive, il produit une augmentation de la sécrétion biliaire. Mais encore il protège le foie et la surrénale contre l'action nocive des arsenicaux en prenant une part active au métabolisme du soufre et en ramenant à la normale la fonction thiopexique de ces deux organes touchée par ces produits. Ainsi, soit par son action chimique, soit par son action physico-chimique, soit par son action physiologique, soit encore par son action biologique, il augmenterait le taux d'excrétion des substances toxiques ; enfin il semble que l'association du soufre aux antisypilitiques n'est pas complètement sans effet au point de vue de la tolérance (sulfarsénol) et de l'efficacité de la thérapeutique, certains auteurs ayant reconnu au soufre une action spirillicide.

CHAPITRE II

ROLE DE L'ÉLÉMENT SODIUM

L'influence de l'acidité des humeurs dans la genèse des accidents. — Il y a déjà longtemps que les syphiligraphes ont reconnu que bien des accidents des arsenicaux seraient évités si l'injection était faite dans un organisme préalablement alcalinisé. Dès les premiers mois de la médication par le salvarsan, bien avant la guerre, Leredde, un des premiers, attribuait une série d'accidents survenus à ses malades et à ceux d'autres auteurs à une alcalinisation insuffisante des solutions ; en effet, lorsqu'on emploie une quantité de soude inférieure à celle que la théorie exige, on obtient d'abord un corps pourvu de deux groupements phénoliques, capable de coaguler les albumines, puis un composé monosodé qui est la cause des accidents observés par l'auteur. Pour éviter ceux-ci et obtenir le composé disodique qui doit être injecté dans les veines, il faut ajouter d'après Duputel 4 molécules de soude puis un excès de 10 % pour empêcher toute précipitation due à l'addition de sérum physiologique. Bien d'autres auteurs rapportèrent à cette époque les mêmes accidents que Leredde avait primitivement observés et les attribuèrent aux solutions de salvarsan en solution acide ou simplement hypoalcaline ; ils cessèrent dès que l'on ajouta, selon les conseils de Leredde une quantité de soude suffisante et nécessaire à l'alcalinité de la solution.

Milian également a rattaché les crises nitritoïdes à l'hypoalcalinité des solutions. Cet auteur ayant noté qu'il y a des différences énormes dans la basicité du sang des divers individus, basicité liée en partie au régime de l'individu, montra que chez les animaux auxquels on injecte du 606, les réactions diffèrent suivant que le sérum est acide ou alcalin. Le lapin qui supporte des doses énormes, tolère non seulement le 606, mais le para-

606. Il injecta à des lapins des solutions incomplètement alcalinisées, absolument louches, sans aucun accident. Mais l'alcalinité du sérum de cet animal, quand il est bien nourri, est extrêmement marquée et il pense que c'est l'explication de cette extraordinaire tolérance. Pour lui, les accidents relèvent de 2 facteurs principaux : 1^o l'insuffisante alcalinité de la solution initiale ; 2^o l'acidité ou mieux l'insuffisante basicité des humeurs de certains malades, et il recommandait en 1912, les injections fortement alcalines pour mettre le malade en état de basicité du plasma.

Jeanselme et Touraine constataient en 1911 que les réactions immédiates, fièvre, diarrhée, etc., sont beaucoup plus marquées avec les solutions acides qu'après l'emploi de solutions neutres, et Vernes a établi dans son laboratoire que la réaction générale et les phénomènes d'intolérance sont en partie dus à l'hypo-alcalinité des solutions.

Il est en effet curieux de constater que la fréquence de ces accidents coïncide avec la concentration en soude des divers médicaments ; ils sont fréquents avec l'arsénobenzol, exceptionnels avec le novarsénobenzol, rares avec le galyl et le disodoluargol ; et Pascal de Béziers écrivait en 1912 : « L'introduction dans le sang de la solution alcaline même relativement concentrée, ne contenant que du 606 disodique, obtenu par la dissolution du salvarsan par 4 molécules de soude, ne présente aucun inconvénient, n'a pas d'action coagulante, n'attaque pas les éléments figurés du sang, mais il faut qu'elle ne soit ni hyper, ni hypo-alcaline. »

Gaucher, Gougerot et Guggenheim, Martins, Jeanselme avaient observé des cas de thromboses et embolies après l'injection de 606, et l'on avait également incriminé l'hypo-alcalinité et recommandé l'alcalinisation des solutions injectables pour y remédier. Danlos avait pu dire : « Le 606 en solution acide est coagulant mais il ne l'est pas en solution alcaline, » ce qui est logique puisque l'on sait que la plupart des alcalins sont des anticoagulants.

La constance des accidents à la suite des injections trop acides de l'ancien 606 montrent comme une véritable expérience de laboratoire le rôle de l'acidité dans leur production.

La plupart des auteurs qui ont employé le 606 ont peu à peu

reconnu la nécessité d'alcaliniser les solutions injectables ; pour les uns l'alcalinité était nécessaire à la moindre toxicité du médicament, la soude le stabilisant et l'empêchant ou de s'oxyder ou de se dédoubler en corps toxique (Leredde) ; pour les autres la soude permettait simplement une meilleure défense de l'organisme ainsi alcalinisé ; pour les autres enfin, parmi lesquels Ravaut et les auteurs allemands Gennerich en particulier, les accidents étaient attribués à l'anaphylaxie et il était également logique d'utiliser la soude, étant donné qu'il a toujours été recommandé d'alcaliniser les malades sujets aux accidents d'anaphylaxie pour voir rétrocéder ces accidents.

Avec l'avènement du néosalvarsan, il n'est plus question des accidents dus à une alcalinisation insuffisante des solutions de 606, et cependant nous croyons très utile encore l'alcalinisation des humeurs du malade soumis aux injections de novarsénobenzol pour la prophylaxie et la thérapeutique de ces accidents.

En effet les recherches de Danysz, de Lumière et de Téchoueyres dont il sera longuement question plus loin, ont montré que l'anaphylaxie aux arsénobenzènes qui est selon eux, la grande responsable des accidents de cette thérapeutique était due à la floculation sérique, c'est-à-dire à la formation dans les humeurs de précipités invisibles qu'ils appellent floculats colloïdaux. Melamet a observé que l'intensité de la floculation varie avec la réaction des solutions de 914 : simple, normale si l'on peut dire, dans les solutions à réaction neutre ou faiblement alcaline ; forte dans les solutions très alcalines, ce qui corrobore les faits signalés par Darier et Cottenot en 1910 sur les dangers des solutions hyperalcalines ; elle devient franchement coagulation dans les solutions à réaction acide, ce qui coïncide avec les remarques de Leredde. C'est ainsi qu'une seule goutte d'acide acétique ajoutée à 2 cmc. d'une solution aqueuse de 914 à 1 % donne si l'on y ajoute 2 à 3 gouttes de sérum un véritable coagulum. L'on comprendra aisément que l'on puisse éviter certains accidents, en alcalinisant légèrement les humeurs par l'addition préventive de la petite quantité de soude qu'apporte l'injection d'hyposulfite, puisque de cette façon est retardée ou même empêchée la floculation colloïdale cause dans une certaine mesure des graves accidents de l'arsénothérapie.

Les recherches modernes de physicochimie et de chimie biolo-

gique plus précises et plus mathématiques, ont donné une explication de ces faits cliniques anciens en faisant entrer en jeu la notion du pH des humeurs, de l'équilibre acido-basique et de ses variations.

Melamet s'est demandé comment se comporte *in vivo* une solution de 914 oxydée par de l'eau oxygénée du commerce :

I. Quatre lapins injectés par voie endoveineuse avec une solution de néosalvarsan oxydée, correspondant à 0 gr. 05 par kilogramme d'animal sont morts quelques minutes après l'injection.

Deux lapins injectés dans les mêmes conditions mais avec une solution oxygénée extemporanément par une solution de permanganate de potassium à 1/1.000 ont survécu.

Ces résultats contradictoires étonnent jusqu'au moment où on se rappelle que l'eau oxygénée du commerce est fortement acide.

Trois lapins injectés avec du 914 oxydé par l'eau oxygénée et alcalinisée extemporanément par une solution de borate de soude ou de bicarbonate de soude ont survécu.

De ces recherches, une déduction s'impose : puisque des lapins injectés avec du 914 oxydé extemporanément par l'eau oxygénée, donc acide meurent, et que des lapins qui reçoivent la même dose de 914 oxydé par l'eau oxygénée mais alcalinisée survivent, l'oxydation du sel, cependant très importante, comme nous le verrons plus loin, n'est pas toute la question ; un autre facteur intervient : l'acidité.

II. Les sels de chaux ou de sodium jouent-ils quelque rôle dans les accidents comme on l'a dit ? Pour répondre à cette question Mélamet injecte deux lapins dans la veine marginale et deux cobayes par la ponction du ventricule gauche, avec du 914 oxydé extemporanément par une solution saline de manganate calcino-potassique. Les lapins et les cobayes n'ont présenté aucun trouble. Il semble donc que l'alcalinité des humeurs les ait protégés contre les accidents.

A la suite de cela Goubeau signala un fait qui corrobore ce qu'il a dit des injections alcalines contre l'acidité des arsénobenzènes. Il lui est arrivé un jour, ayant été dérangé au moment de l'injection, d'injecter 0,60 de 606 simplement dissous dans de l'eau salée sans soude. S'étant aperçu de l'erreur à la fin de l'injection, il injecta aussitôt dans la veine la quantité nécessaire

habituelle de solution de soude diluée dans l'eau salée à 5 ‰, or le malade n'eut pas le moindre inconvénient de cette injection « raccrochée ».

Nous rappellerons ici que pour Téchoueyres, c'est par son alcalinité que l'hyposulfite empêche la formation des flocculats, ainsi qu'il l'a montré récemment par des expériences qui prouvent que les solutions d'hyposulfite à réactivité alcaline, provoquent soit l'éclaircissement des sérums normaux, soit la décoagulation des flocculats provoqués par le péréthyrol ou la résorcine, soit même (cyanure de potassium) la dispersion immédiate des agglutinations micellaires déterminées par l'addition au sérum de cheval d'une goutte de teinture alcoolique de benjoin.

Il est certain que l'alcalinité des humeurs a une grande importance dans l'élimination des toxiques ; il semble résulter des expérimentations de Curtiss et Young que l'action de l'hyposulfite dans le saturnisme est due pour la plus grande part à la réaction alcaline de ce sel qui favorise l'excrétion du plomb uniquement dans la mesure où son administration fait varier le pH sanguin ; en effet l'étude du pH est de première importance dans maintes affections (Verain et Chaumette).

Nous croyons, en effet, que l'hyposulfite de soude apporte à l'organisme un élément basique qui a pour but de combattre l'acidose de certains états et pour effet, en alcalinisant les humeurs, de ramener dans l'organisme à un pH normal un déséquilibre acido-basique.

Au cours du choc anaphylactique, de nombreux auteurs ont constaté expérimentalement une chute du pH et de la réserve alcaline (Zunz et la Barre-Bigwood, Cognaux et Colard, Blum, Delaville et Van Caulaert) ; les déterminations avaient été faites par la méthode colorimétrique. Elles ont été confirmées par des mesures électrométriques par M^{lle} Mendeleef, Cluzet, Kofman et Milhaud, Dautrebande et Spehl qui ont expérimenté sur du sang artériel et qui trouvent les mêmes résultats. Dans les chocs protéinique, peptonique, les auteurs trouvent de même un abaissement du pH et de la réserve alcaline. Dans le choc par les colloïdes, Vincent Peyre et Sanié, montrent que le pH s'abaisse avec l'électrargol et s'élève avec l'électro-selenium. Ces faits, quelle que soit l'interprétation physiologique qu'on peut leur accorder, sont intéressants et susceptibles de guider une

thérapeutique. Il nous paraît cependant qu'une réserve alcaline dans le sens de l'acidose au cours du choc en clinique humaine, commande une thérapeutique alcaline ; il est donc logique d'employer prématurément l'hyposulfite de soude contre le choc et les phénomènes d'anaphylaxie dus aux arsénobenzènes.

Quand on recherche le taux du pH chez un certain nombre de malades présentant des manifestations biologiques variées (cutanées par exemple), mais sans gravité, on est étonné de rencontrer avec une certaine fréquence un déséquilibre quelquefois en acidose, mais le plus souvent en alcalose. On peut donc se demander ce que ferait un choc sur un terrain semblable.

Vérain et Chaumette signalent dans leur étude sur le pH en biologie, les rapports étroits qui existent entre les acidoses pathologiques et les altérations hépatiques si fréquentes avec l'emploi des arsénobenzènes.

Vérain et Chaumette ont étudié le pH dans 4 cas d'érythrodermies. Une malade en acidose avec pH 7,24 et réserve alcaline à 59,4 volumes de CO_2 . Les trois autres cas sont en alcalose mais avec des chiffres très voisins de la normale. Bien que ces trois derniers cas aient présenté un intérêt particulier étant donné la rapidité avec laquelle les lésions cutanées ont disparu par le traitement acidifiant avec le minimum de traitement local, nous croyons néanmoins que dans la plupart des cas d'érythrodermie, il y a également lésion hépatique toxique larvée que le clinicien ne met pas en évidence, tout occupé qu'il est par l'érythrodermie qui est au premier plan ; et que si l'on se donnait la peine, comme quelques auteurs l'ont fait dans quelques cas, de rechercher chaque fois par les tests classiques l'insuffisance fonctionnelle du foie, on la mettrait plus souvent en évidence et en même temps un certain degré d'acidose inévitablement concomitante.

Nous n'en voudrions pour preuve que les nombreuses observations éparses dans la littérature de coexistence d'ictère et d'érythrodermie, notamment une observation de Boutelier, une autre de Tridon, une parmi celles que nous apportons, si bien que cette coexistence est actuellement classique. Quoi qu'il en soit, que l'on pense que l'alcalose soit fréquente ou rare, nous croyons que le facteur alcalinité apporté par l'hyposulfite à l'organisme est

important et nos observations montrent qu'il a une heureuse influence.

Dans les syndromes hémolytiques, Vérain et Chaumette, à la suite d'autres auteurs ont trouvé de l'acidose. Les auteurs ont eu l'occasion de suivre un syndrome hémolytique dans lequel le pH était à 7,16. Cette acidose s'explique facilement par le fait que la réaction des globules rouges est plus acide que celle du plasma. Cette particularité a été bien établie par les travaux de Joffe et Poulton, de Campbell et Poulton qui estiment à 0,13 pH la différence entre la réaction du plasma et celle des globules.

L'abaissement du pH dû à l'hémolyse peut d'ailleurs être observé *in vitro* : Vérain et Chaumette ont pris un sang normal dont ils ont fait deux parts : dans la première, ils ont mesuré le pH : 7,40 ; dans la seconde ils ont provoqué l'hémolyse par addition d'eau bidistillée neutre ; le pH de cet échantillon est tombé à 7,30. Dès 1920 Henderson et Haggard avaient remarqué que l'hémolyse abaissait la réserve alcaline ; or nous savons depuis les travaux de Vial que les arsénobenzènes en injection intraveineuse provoquent l'hémolyse chez l'homme et chez l'animal ; nous savons également que presque tous les ictères parathérapeutiques s'accompagnent d'un certain degré d'hémolyse ; Lazerat a montré l'énorme proportion d'ictères arsenicaux hémolytiques se transformant en ictères graves.

Le rappel de ces quelques notions chimiques de laboratoire et d'expérience, nous a convaincu de la nécessité d'alcaliniser les humeurs avant l'injection des arsénobenzènes ; que ce soit selon les uns pour combattre les accidents d'anaphylaxie (Ravaut) ou pour atténuer la toxicité du médicament pour les tissus selon les autres, ou encore pour certains, mettre l'organisme en meilleur état de défense, la quantité de soude apportée par l'hypo-sulfite nous semble indispensable pour prévenir les accidents des arsenicaux ou pour pallier à l'acidose qu'entraînent ces accidents, une fois qu'ils sont survenus.

Vérain et Chaumette terminent leurs recherches par d'intéressantes déductions thérapeutiques en disant que l'alcalose ou l'acidose peuvent dans certains cas conduire à une thérapeutique symptomatique qui offre un grand intérêt dans les états pathologiques où le déséquilibre acido-basique n'est pas sous

la dépendance de graves lésions viscérales comme c'est le cas pour les arsénobenzènes : ictères et érythrodermies.

Leurs recherches personnelles ont surtout porté sur la thérapeutique du déséquilibre observé dans quelques syndromes dermatologiques. C'est ainsi que les auteurs ont été amenés à étudier un certain nombre de substances dont l'interprétation du mode d'action diffère pour eux de celle qui leur avait été donnée avant eux. Dans les états d'acidose qui seuls nous intéressent ici, ils ont employé par la bouche le bicarbonate de soude, par voie intra-veineuse, les solutions de borate de soude, et de formiate de soude ; enfin ils ont employé avec un plein succès l'hyposulfite de soude en solution à 20 % en injectant par voie veineuse 10 à 20 cmc. tous les trois jours.

Personnellement, nous sommes convaincu que les succès de notre thérapeutique des ictères et des érythrodermies post-arsénobenzoliques sont dus en partie à l'ion sodium qui en relevant la réserve alcaline, redresse le déséquilibre acido-basique qui est à la base des troubles humoraux qui conditionnent ces accidents. De plus l'élément sodium paraît avoir une action anti-toxique propre sur les arsénobenzènes ; les travaux de Gonder ont montré en effet par des essais sur la souris que la solution de salvarsan était dix fois moins toxique en présence des sels de soude qu'avec les sels de magnésie ou de chaux.

CHAPITRE III

ACTION DE L'HYPOSULFITE SUR L'ÉQUILIBRE HUMORAL

L'intoxication par l'arsenic ne rend pas compte de tous les incidents que peuvent donner les arsénobenzènes, en particulier dans leur emploi aux petites doses. On en a cherché l'explication dans un mécanisme d'une nature toute différente sur lequel d'ailleurs l'accord n'est pas encore fait : anaphylaxie, sensibilisation, choc colloïdoclasique ou idiosyncrasie sont invoqués par les auteurs. Nous allons passer en revue ces différentes théories.

A. — *Accidents anaphylactioïdes aux arsénobenzènes.*

C'est l'allure clinique seule de ces accidents qui pendant longtemps a fait penser à l'anaphylaxie, mais sans qu'on en ait pu donner la démonstration biologique.

Dès le début de la médication par les arsénobenzènes, en février 1911, Ravaut avait signalé l'apparition brusque d'accidents spéciaux (phénomènes congestifs, phénomènes nerveux, érythèmes, urticaire) que dès cette époque il n'avait pas hésité à rattacher au choc humoral et à les opposer aux accidents d'ordre toxique ; il avait été frappé de ce que ces phénomènes d'intolérance rappelaient le choc anaphylactique. Cette même année, Ravaut rapportait à diverses reprises et en particulier à la Société médicale des Hôpitaux sept observations d'auteurs différents (Burnier, Hallopeau, Gaucher) qui avaient observé des accidents nerveux et cutanés survenant brusquement trois à cinq jours après la seconde injection de 606 et, après avoir montré qu'il ne s'agissait ni d'une question de dose ni de tech-

nique, les expliquait par des phénomènes humoraux analogues à ceux que provoque l'anaphylaxie.

Ravaut et Weissenbach ne pouvaient s'empêcher de rapprocher les accidents constatés de ceux que l'on considère comme caractéristiques de l'anaphylaxie aiguë, du choc anaphylactique, suivant l'expression de Besredka : comme eux ils sont causés par la répétition des injections ; comme eux, ils ont un début brusque et les mêmes symptômes cardinaux de l'état de choc anaphylactique.

Au point de vue pathogénique, une différence capitale doit cependant séparer les phénomènes observés et les accidents anaphylactiques, alors que les substances susceptibles de produire l'anaphylaxie sont des matières albuminoïdes : actinocongestives dans les expériences de Richet, sérum de cheval dans celles d'Arthus, et chez l'homme au cours des traitements sérothérapiques, c'est au contraire à la suite de l'injection d'un composé non albumineux qu'ils ont vu apparaître des accidents rappelant si bien le choc anaphylactique. Malgré cette différence, ils ne pensaient pas qu'elle soit suffisante pour séparer l'une de l'autre deux séries d'accidents d'apparence si semblables, d'autant plus que l'on peut toujours se demander si l'injection d'arsénobenzol n'a pas mis en circulation ou suscité la production des substances albuminoïdes qui paraissent nécessaires pour produire l'anaphylaxie.

A la suite de ces faits, des observations analogues furent publiées en Allemagne par Hoffman et Jaffé, Lenens, Fisher, Kannengiesser et attribuées également à l'anaphylaxie ; Iwaschenzow considéra les éruptions salvarsaniques comme d'allure clinique anaphylactoïde, de même que Wechselmann qui les a observées dans une proportion de 1 %. Ce dernier auteur ne pouvait s'empêcher de faire un parallèle avec les accidents que l'on observe après les accidents du sérum : dans les deux cas, analogie frappante des manifestations quant à leur date d'apparition à leur forme, à leur évolution. Il conseillait avant de faire une deuxième injection chez un malade qui a présenté des accidents d'hypersensibilité à la première, de pratiquer avec l'arsénobenzol l'épreuve de la cuti-réaction.

Paul Tissier, également dès 1911 à la Société de Thérapeutique signalait le rôle de l'anaphylaxie dans les accidents des

arsénobenzènes. Au début il pensait qu'il ne s'agissait que d'hypersensibilité générale, analogue à l'hypersensibilité locale, puis il en vint à penser à l'idiosyncrasie acquise ou innée, enfin il incrimina l'anaphylaxie et recommanda à la suite de Wechselmann la cuti-réaction. Bouveyron donnait déjà en 1914 au mot anaphylaxie son sens étymologique et précis de contre-protection ou de sensibilisation morbide.

Il ne faut pas s'étonner de parler d'anaphylaxie à propos de substances chimiques telles que les arsénobenzènes. Si, en effet, il est certain que l'anaphylaxie est produite — dans les conditions où elle a été d'abord observée — par l'introduction dans l'organisme d'albumines étrangères, hétérogènes, il est non moins certain que des substances médicamenteuses non albuminoïdes telles que : l'iodoforme, la quinine, l'antipyrine, le salol, par exemple, ou même l'atophan, comme Sokolowski vient tout récemment de le montrer, peuvent engendrer des accidents d'anaphylaxie. Il faut rappeler les expériences de Bruck qui ont permis à cet auteur de mettre en évidence le caractère anaphylactique d'accidents dus à l'iodoforme ; il a même pu, avec le sérum de son malade, réaliser l'anaphylaxie passive pour l'iodoforme chez le cobaye ; de semblables expériences ont été reprises tout récemment par Bizzorero et Ferari pour l'iodoforme et ont été menées à bien pour l'antipyrine par Cruveilhier, pour le bromure de sodium et le sulfate de quinine par Manoïloff ; Besredka dans son ouvrage récent sur l'anaphylaxie, fait une large allusion à tous ces faits. Enfin, certains médecins considèrent comme d'ordre anaphylactique les phénomènes réactionnels intenses survenant lors d'injections de substances minérales en « solution colloïdale », tels que les sels de platine, d'or et d'argent, dont Vialle a étudié les rapports de l'action colloïdale thérapeutique et l'anaphylaxie.

Emery et Morin sont revenus sur cette question en 1920 et écrivaient : « Si l'on considère d'autre part, que pour la plupart des auteurs, pour Besredka, Bordet, Widai, Muttermilch-Danysz, le mécanisme de l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie est tout physique : « d'une manière générale, dit Besredka, la plupart des faits rapportés semblent indiquer que les phénomènes d'anaphylaxie se réduisent aux actions de précipitation et d'absorption qui régissent la plupart des colloïdes entre

eux », on admettra plus aisément encore que les solutions d'arsénobenzènes, qui ont précisément le caractère de solution colloïdales puissent donner lieu à des manifestations anaphylactiques. »

Danysz, dans une série de mémoires a montré cette constitution colloïdale des solutions de certains au moins des arsénobenzènes, et insisté sur la parfaite légitimité de leur assimilation aux antigènes biologiques : « Tout en étant des produits obtenus par synthèse et d'une composition chimique définie, écrit-il, les arsénobenzènes possèdent toutes les propriétés physiologiques des albumines et provoquent dans les organismes exactement les mêmes réactions que les antigènes. Ainsi les arsénobenzènes, injectés dans les veines, à certaines doses ne donnent aucune réaction apparente à la première injection et provoquent une crise anaphylactique à la seconde ; on peut vacciner l'organisme contre cette crise (Besredka) et on trouve dans le sérum d'un animal qui a reçu une première injection, un anticorps que l'on ne trouve pas dans le sang des animaux neufs et qui précipite cet arsénobenzène *in vitro*. »

En même temps que l'on parlait de ces phénomènes anaphylactoïdes aux arsénobenzènes, en 1911, Léon Bernard présentait un cas d'anaphylaxie à la suite d'injections chlorurées sodiques qui était indiscutable, « bien que c'était presque un article de foi ou plus simplement une définition, que de circonscrire le déterminisme de ce phénomène aux substances albuminoïdes, ou d'une manière plus générale aux substances colloïdes.

D'ailleurs, le Professeur Richet n'a-t-il pas ouvert lui-même la porte de son domaine aux faits nouveaux et même contradictoires à ceux qu'il a si admirablement décrits, classés et limités ? « Peut-être, dit-il, quelque jour trouvera-t-on qu'il y a légère anaphylaxie après injection de cristalloïdes, et qu'un jour on trouvera des substances de nature non albuminoïde et cependant aptes à développer des antitoxines et des toxigénines ; il ne faut rien préjuger des surprises que nous réserve l'avenir. » C'est qu'il n'ignorait pas qu'H. G. Wells avait réussi à sensibiliser le cobaye avec la dose colossalement faible de 500 millièmes de milligramme d'une albumine pure, cristallisable, extraite de l'œuf. La dose déchainante était de même ordre de grandeur.

C'est qu'il n'ignorait pas davantage que certaines substances

cristalloïdes s'étaient déjà montrées capables d'imposer une exception à cette règle : certains médicaments, nous l'avons vu, et bien d'autres médicaments usuels : l'iodure de potassium, l'ipéca, peuvent provoquer en même temps que des éruptions cutanées, le « mal être anaphylactique » ; les expériences de Bruck, vérifiées et confirmées par Klausner ont formellement établi la réalité de l'anaphylaxie à l'iodoforme. Pour ce médicament, Bruck pense qu'il s'agit d'une anaphylaxie indirecte en quelque sorte, produite par des substances protéiques dérivant de l'action de l'iode sur les protéiques de l'organisme ; nous verrons plus loin que bien des auteurs ont invoqué un mécanisme analogue pour expliquer les faits d'anaphylaxie aux arsénobenzènes.

C'est à l'abri de la formule de Richet, d'un si large libéralisme scientifique que nous avons pensé pouvoir présenter la ressemblance des accidents des arsenicaux et des accidents anaphylactiques et l'analogie de la pathogénie de la sensibilisation de l'organisme aux albuminoïdes substances colloïdes, et aux arsénobenzènes, corps cristalloïdes.

Emery et Morin vont même plus loin et pensent que les arsénobenzènes ne sont pas seulement susceptibles de donner naissance à ces manifestations essentielles de l'anaphylaxie, mais peuvent engendrer également des manifestations qui paraissent être cliniquement entièrement superposables à certains accidents sériques d'une origine anaphylactique reconnue par tous ; les auteurs veulent parler d'un syndrome constitué par de la fièvre, une éruption urticarienne, auxquelles s'ajoutent des douleurs articulaires, le tout durant quelques jours et rappelant d'étrange façon ce que Von Pirquet et Schick ont décrit sous le nom de « maladie du sérum ». A l'appui de leur thèse, les auteurs citent l'observation typique d'une malade après avoir rappelé que d'autres auteurs Chabanier et Bleton ont rapporté des cas semblables.

Ces phénomènes plus brutaux sont à mi-chemin de ce qu'on pourrait appeler la grande anaphylaxie arsénobenzénique (crises nitritoïdes graves, apoplexie séreuse) et la petite anaphylaxie arsénobenzénique qui se réduit aux érythèmes isolés, aux ictères bénins tardifs, etc... et à la suite de Labbé et Gendron, Sicard, Hagueneau et Kudelski, les auteurs préconisent les

injections rapprochées de très faibles doses afin de passer par ce que Besredka appelle la dose précritique qui mettra le sujet en état d'anti-anaphylaxie, c'est-à-dire le ramènera à l'état d'un sujet normal, avant d'arriver aux doses proprement curatives administrées avec les intervalles usuels.

Flandin et Tzanck, frappés de ce que certains accidents survenaient parfois pour des doses minimes chez des sujets ayant antérieurement supporté de fortes doses d'arsénobenzènes, frappés de plus de ce que les symptômes présentés, leur brusquerie d'apparition, leur rapidité d'évolution, leur guérison spontanée sans laisser de trace étaient autant de caractères communs à cette catégorie d'accidents arsénobenzoliques et au choc anaphylactique, ont cherché la preuve de la nature anaphylactique de ces accidents qui n'avait jamais pu être établie expérimentalement et en 1921 ils apportèrent une série d'expériences qui permettaient de conclure à l'existence de l'anaphylaxie active aux arsénobenzènes par injection intra-cardiaque chez le cobaye ; l'épreuve de l'anaphylaxie passive, décrite par Tzanck, permet de reconnaître parmi les accidents arsénobenzéniques ceux qui semblent résulter de l'anaphylaxie.

Les caractères cliniques des complications arsénobenzoliques, telles que les phénomènes angio-neurotiques, les érythrodermies, le purpura, l'encéphalite hémorragique, paraissent résulter d'une sensibilisation spéciale de l'organisme au médicament ; mais cette sensibilisation, écrit Kapuscinski n'a pas les caractères anaphylactiques ; c'est en quelque sorte, une intensification de la réaction de l'organisme à l'action spéciale des arsénobenzènes. Il est à remarquer que les séries toxiques de 914 donnent exactement les mêmes complications mais avec simplement une fréquence plus grande. La toxicité du produit employé ne modifiant pas les caractères cliniques des accidents, il est difficile d'attribuer ceux-ci à l'anaphylaxie. Kapuscinski admet que pathogéniquement les accidents post-novarsénobenzoliques sont assimilables aux diverses intoxications et affections professionnelles. Du contact répété avec une substance toxique résulte une sensibilité spéciale des tissus se manifestant par une réaction de plus en plus intense aux contacts ultérieurs. Les réactions individuelles sont variables mais leur fréquence augmente avec la toxicité du produit. Dans l'industrie du benzol, on observe

des phénomènes hémorragiques analogues à ceux qui sont occasionnés par les arsénobenzènes.

Widal, Ravaut, Abrami, Bénard, Brissaud, Joltrain, Weissenback ont montré le rôle des chocs dans les accidents précoces des arsénobenzènes, crises nitritoïdes ; Gougerot également pense que la plupart des accidents relèvent de l'anaphylaxie (choc arsenical, érythrodermie). Mais quelquefois le choc ne revêt pas au point de vue humoral la forme du choc anaphylactique caractérisé par la leucopénie et l'hypotension. Il y a d'autres chocs humoraux que le choc anaphylactique classique de Richet et Wiadl, et les phénomènes de sensibilisation comportent d'autres phénomènes que les chocs anaphylactiques (Gougerot).

B. — *Rôle de l'anaphylaxie dans les accidents arsenicaux.*

Anaphylaxie vraie aux arsénobenzènes.

De multiples arguments permettent de démontrer nettement l'origine et la nature anaphylactique de certains accidents novarsénobenzoliques ; ils sont d'ordre clinique, d'ordre biologique, d'ordre thérapeutique.

1^o ARGUMENTS CLINIQUES.

L'allure même des accidents eux-mêmes est un des meilleurs arguments cliniques de l'anaphylaxie aux arsénobenzènes. Nous nous contenterons de citer quelques observations succinctes :

Un malade de Chabrol et Khoury, après avoir reçu sans incidents 0,25 à 0,40 de néosalvarsan présente des phénomènes graves de choc après injection d'un demi-centimètre cube d'une solution de 0,40 de néosalvarsan dans 150 cmc. d'eau. A la suite de cette injection qui représente la 300^e partie de la dose de néosalvarsan injectée en dernier lieu, le malade perçoit une odeur nauséabonde, pousse un cri, perd connaissance pendant près d'une minute, revient à lui et se met à vomir, ressent pendant trois heures de violentes coliques avec évacuations bilieuse et sanguinolente ; en même temps le visage est couvert d'une sueur froide et présente une pâleur cadavérique ; le pouls est filiforme et misérable ; le malade meurt 25 jours après cette dose

minime ayant présenté un ictère polycholique avec asthénie profonde, amaigrissement considérable et cachexie rapide, et succombant avec des accidents d'ictère grave : coma, délire, hémorragies.

Souvent cette sensibilisation paraît définitive et devient pour ces malades une nouvelle acquisition humorale dont il devient difficile de les débarrasser. Ravaut dans son livre : *Syphilis, Paludisme, Amibiase*, rapporte l'histoire d'un malade qui, deux ans après une érythrodermie grave présenta pour une injection de 2 centigrammes une éruption scarlatiniforme qui dura deux jours, il avait d'ailleurs réclamé lui-même la reprise du traitement arsenical, et c'est en prévision de ces accidents que cette petite dose, encore trop forte pour lui cependant, fut injectée.

Une des meilleures preuves que l'on peut donner de la sensibilité aux arsénobenzènes de ces malades anciens érythrodermiques, c'est que leur sensibilisation persiste des années ; tous les auteurs ont observé des cas semblables qui furent suivis de catastrophe pour des doses minimales dans les cas où d'anciens érythrodermiques avaient caché leurs accidents antérieurs ou qui avaient été injectés par erreur.

Boutelier rapporte dans sa thèse plusieurs observations probantes ; nous n'en citerons qu'une et résumerons les autres. L'observation IV de sa thèse est celle d'un malade ayant présenté une érythrodermie exfoliante généralisée à la suite d'une série de galyl ; deux ans après on lui injecte 0,15 de novar ; apparition d'un érythème de moyenne intensité ; un mois après, on lui injecte 0,10 de novar ; apparition d'un érythème scarlatiniforme généralisé suivi bientôt d'une desquamation intense et abondante. Un autre malade refit une érythrodermie un an après la première après avoir reçu une petite dose du même médicament des mains d'un médecin qui ignorait le premier accident. Dans une troisième observation, l'auteur voulant savoir si le malade était encore sensibilisé réinjecta à deux reprises 0,10 de novar et malgré cette dose minime le malade refit chaque fois de nouvelles érythrodermies. Enfin la dernière concerne un malade qui fit une érythrodermie parce qu'on n'avait pas arrêté le novar dès les premiers symptômes.

Raynaud, Montpellier et Lacroix citent le cas d'un individu ayant présenté une érythrodermie après trente injections quoti-

diennes de 914. Pendant près de 6 ans, ce malade ne reçoit plus aucun traitement arsenical, puis la reprise du traitement détermine chaque fois une nouvelle poussée érythrodermique et la sensibilisation se développe à un tel point que les réactions cutanées se déclenchent dans la suite sous l'influence de doses infinitésimales. A l'occasion de ce malade d'ailleurs, les auteurs ont pu faire systématiquement toutes les recherches biologiques sur le choc anaphylactique, qui seront rapportées plus loin et prennent une grande valeur étant donné la longue durée de la sensibilisation.

Nous même rapportons dans ce travail (obs. III) le cas d'un malade qui trois ans après une érythrodermie à la suite d'une quantité de novar, fit de nouvelles poussées après l'injection d'une ampoule d'acétysaran ; et nous voulons insister sur le fait que souvent très longtemps après, c'est une dose minime qui provoque de très graves accidents ce qui est très en faveur d'une origine anaphylactique.

A ce sujet, les poussées graves et les accidents qui surviennent si l'on réinjecte le même antigène 914 ou si l'on ne s'est pas arrêté aux signes d'alarme, température, prurit, conjonctives infectées, vasodilatation des tissus et que l'on continue le traitement et qui revêtent le masque indiscutable des accidents d'anaphylaxie sont pour nous une preuve de la réalité de l'anaphylaxie aux arsenicaux et la signature de cet état.

Nous avons une conclusion pratique à tirer de ces faits, c'est qu'il ne faut jamais donner sous quelque forme et à quelque dose que ce soit de l'arsenic à ces malades qui restent sensibilisés définitivement, et tout le monde est d'accord pour ne jamais recommencer l'arsenic.

Nous avons cité ces quelques observations car elles présentent un certain nombre des caractéristiques de l'anaphylaxie vraie : apparition après une dose infinitésimale (Chabrol, Raynaud), apparition très longtemps après la sensibilisation (2 ans, Bouter et Ravaut ; 6 ans, Raynaud) ; dans l'observation de Raynaud enfin, on assiste à une « hypersensibilisation progressive, véritable sensibilisation par échelons » que Widal a déjà signalée au cours de manifestations anaphylactiques ; mais plus intéressants sont les arguments biologiques lorsqu'il est possible de les rechercher systématiquement.

Une autre preuve de l'anaphylaxie à l'arsenic est le fait qu'une fois que les malades ont fait une érythrodermie au novar, ils sont souvent sensibilisés à d'autres préparations d'arsenic : acétylarsan, sulfarsénobenzol, Psorhanol, et sous quelque forme que ce soit, voie intraveineuse, voie intramusculaire, voie sous-cutanée, voie orale même.

Charles Richet n'avait-il pas noté dans son livre : « La spécificité n'est pas absolue, autrement dit, la substance préparante et la substance déchaînante ne sont pas les mêmes... quand on parle de la spécificité des réactions anaphylactiques, c'est qu'on n'a pas affaire à des produits purs, homogènes mais bien plutôt à des mélanges. Il est évident que quand on emploie le sérum de cheval on a un produit extrêmement complexe... tout nous autorise à admettre que le pouvoir sensibilisateur (ou préparant) et le pouvoir déchaînant appartiennent à deux groupements albuminoïdes ou albuminoïdes voisins mais non identiques. » L'arsénobenzol également est une substance éminemment complexe chimiquement aux multiples chaînes, aux nombreux noyaux et aux fonctions variées.

D'ailleurs la doctrine de la non-spécificité absolue de l'anaphylaxie s'est enrichie chaque jour de faits nouveaux qui prouvent que le phénomène peut se développer entre des substances voisines ; c'est ainsi que Klausner a montré que l'hypersensibilité à l'antipyrine peut, chez le même sujet, s'étendre à la salypyrine, au pyramidon, au groupe entier des pyrazolones ou n'exister que pour l'antipyrine seule (Cruveilhier), de même qu'un sujet, selon nous, reste sensibilisé au novar et à ses succédanés du groupe des arsénobenzènes et des composés arséniques.

Pareillement d'ailleurs, tous les anciens érythrodermiques, quel que soit le médicament en cause, sont plus tard comme dans tous les cas de sensibilisation cutanée, digestive, pulmonaire ou humorale, sensibilisés à plusieurs antigènes ; ces malades gardent un état particulier d'instabilité des humeurs, et ils se trouvent comme nous le verrons plus loin sujets au prurit ; ils font des poussées d'eczéma qui peuvent persister ou paraître pendant des mois et des années, parfois très pénibles, non seulement après injection arsenicale mais souvent aussi après ingestion d'aliments (poisson, etc.) qui ne leur occasionnaient rien de semblable auparavant ; l'arsenic a polysensibilisé l'indi-

vidu à de multiples substances. Le fait que ces malades restent sujets à des affections de sensibilisation qui apparaissent sous l'influence d'antigènes variés, que cette polysensibilisation humorale ne réclame pas une spécificité étroite est une preuve de plus de leur instabilité humorale.

Gougerot et Blamoutier enfin, dans une série de communications à la Société médicale des Hôpitaux, partisans du rôle de l'anaphylaxie dans ces érythrodermies médicamenteuses ont montré plusieurs cas d'anaphylaxie au novarsénobenzol, au sulfarsénobenzol et au mercure. Ils ont fait la preuve de cette anaphylaxie en les désensibilisant par de petites doses buccales, puis sous-cutanées des médicaments auxquels ils étaient sensibilisés ; ayant parcouru ainsi le cycle complet du phénomène, ils ont réalisé un véritable traitement d'épreuve de l'anaphylaxie en montrant ainsi l'analogie du mécanisme dans les deux sortes d'accidents cutanés. Ils y ont également montré la coexistence et l'alternance d'autres accidents de nature essentiellement anaphylactique qui, relevant de la même sensibilisation, réclament la même pathogénie. On conçoit tout l'intérêt pratique de ces faits, car on peut espérer par des méthodes de désensibilisation diverses : ingestions, injections de doses croissantes, faire tolérer à des syphilitiques le mercure qu'ils ne toléraient pas d'emblée : idiosyncrasie ou qu'ils ne toléraient plus : anaphylaxie. Peut-être aussi, l'absorption d'une dose préventive minime avant l'injection protégera-t-elle le malade ?

2^o ARGUMENTS BIOLOGIQUES.

Les auteurs qui ont pensé à l'origine anaphylactique des accidents ont essayé de mettre en évidence par une série d'expériences, les signes réputés caractéristiques des accidents anaphylactiques. On a alors invoqué dans ce sens les arguments biologiques ; ils sont au nombre de sept.

a) *Reproduction du choc anaphylactique chez le sujet lui-même.*
— Ainsi Reynaud a observé, chez son malade anaphylactisé les phénomènes suivants après injection sous-cutanée de 1 mgr. de 914 : chaleur, picotements de la face, rougeur, phénomènes

généraux, température à 39°3. D'autre part Garnier l'a recherché par l'épreuve de Prausnitz-Küstner avec les sérums de 5 malades atteints d'érythrodermie ; les résultats furent toujours négatifs de même que dans le cas publié par Milian et Garnier.

b) *Transmission de l'anaphylaxie au salvarsan chez l'animal.* — Swift serait parvenu à réaliser l'anaphylaxie au salvarsan chez le cobaye. Toutefois Lesné et Dreyfus, Auer, Hoffman et Jaffé ont échoué autrefois dans cette recherche en employant la voie péritonéale chez le cobaye. Plus récemment Flandin et Tzanck ont publié des résultats positifs et ont réussi à produire l'anaphylaxie active aux arsénobenzènes par injection intracardiaque chez le cobaye. Par contre tout dernièrement Kapuscinski et Frei signalaient qu'ils n'avaient jamais pu obtenir de phénomènes anaphylactiques même avec des doses atteignant le tiers ou la moitié de la dose mortelle.

c) *Transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal.* — Cette recherche qui était pour Widal le seul critérium de l'origine anaphylactique s'est montrée négative entre les mains d'Hoffman, de Boutelier. Dernièrement, Raynaud et Gaté ont publié chacun deux observations où l'injection au cobaye de sérum de malade érythrodermique, puis de 914, par voie intra-péritonéale ou intra-cardiaque avait donné des résultats positifs. Kaploun de Odessa tout récemment, à propos de 2 cas d'exanthèmes salvarsaniques vient de rapporter quelques expériences de transport passif de la sensibilisation. Toutes les recherches faites d'après les méthodes de Prausnitz-Küstner (injection intradermique à un syphilitique supportant bien le néosalvarsan, du sérum du malade et de celui d'un autre tolérant au néosalvarsan), de Lehner-Radjka (injection du sérum du malade dans la veine de l'oreille du lapin, puis scarification de la bulle formée et application d'une compresse au novar), ainsi que les recherches de la sensibilisation par rapport aux diverses substances (formaline, acide phénique, teinture d'arnica, d'iode, bismuth, novar) n'ont montré de résultats positifs qu'à l'égard du néosalvarsan. Ces données parlent donc en faveur d'une allergie spécifique vis-à-vis du novar observé chez le malade à la période de l'exanthème salvarsanique ; la technique est la suivante :

On injecte 2 cmc. du sérum du malade à un cobaye, puis un quart d'heure après, 1 à 3 egr. de salvarsan ou de néosalvarsan à ce même cobaye et à un cobaye témoin, expérience renouvelée de celle de Bruck et de Klausner pour l'iodoforme. Raynaud a ainsi obtenu un choc net chez le cobaye injecté au sérum du malade ; c'est un fait positif à retenir bien qu'Hoffmann et Boutelier, comme nous l'avons déjà dit, n'aient pu transmettre l'anaphylaxie passive dans ces conditions. Cette même épreuve a permis à Tzanek de reconnaître, parmi les accidents novarsénobenzoliques ceux qui semblent résulter de l'anaphylaxie.

d) *Anaphylaxie passive « in vitro »*. — Raynaud mélange *in vitro* le sérum du malade et le 914 et en injectant ce mélange au cobaye, obtient les mêmes accidents que dans l'anaphylaxie *in vivo*.

e) Les auteurs qui ont étudié les réactions humorales de ces malades l'ont également fait avec les épreuves usuelles : la cuti-réaction. Raynaud a montré le bien-fondé de cette pratique : il injecte une solution de 914 à 5 % ; au bout de 24 heures chez son malade sensibilisé dans son système cutané apparaissent sous l'influence de cuti-réactions des placards érythémateux avec bulles très intenses ; ces cuti-réactions s'atténuent progressivement en série ; elles deviennent négatives après un choc anaphylactique provoqué par 1 mgr. de 914.

Paul Tissier recommande également suivant le conseil de Wechselsmann de faire avec l'arsénobenzol l'épreuve de la cuti-réaction chez les malades qui ont eu auparavant des accidents d'hypersensibilité avant de faire les injections suivantes ; il a rapporté à la Société de Thérapeutique le cas d'une malade auquel il a pratiqué dans ces conditions une cuti-réaction qui a été nettement positive 34 jours après l'injection, alors que tentée sur lui-même et son aide, avec la même émulsion faiblement alcaline d'arsénobenzol dans les conditions identiques, elle est restée négative.

Gaté, a publié récemment à la Société de Dermatologie de Lyon, un cas d'érythrodermie à la suite de laquelle ils ont obtenu une cuti-réaction et une intra-dermoréaction au 914 positives. Arthur Schoch a appliqué sur le bras d'un ancien érythrodermi-

que selon la technique de Bruno Bloch et Jadassohn une solution de novar maintenue par du sparadrap et a obtenu six heures après une réaction urticarienne locale et un prurit généralisé. Ces faits ont été prouvés expérimentalement par Kapuscinski qui a constaté que le cobaye pouvait être sensibilisé à l'arsénobenzol par des injections dermiques, mais que cette sensibilisation reste cutanée et que les injections intracardiaques ultérieures ne provoquent pas de choc anaphylactique général.

f) *Intradermoréaction*. — Garnier a montré dans sa thèse que chez tous les sujets ayant eu une érythrodermie arsénobenzolique, on pouvait obtenir une intradermoréaction positive en injectant dans le derme un dixième de centimètre cube d'une solution de 914 au centième. Le lendemain et les jours suivants, on observe au point d'injection une réaction rouge, papuleuse, de taille variable, allant du diamètre d'une pièce de 0 fr. 50 à celui d'une paume de main, et qui dans certains cas s'accompagne de vésiculation et de desquamation comme une « érythrodermie en miniature ». Dans 22 cas d'érythrodermie Garnier a toujours trouvé cette réaction nettement positive persistant des mois et des années.

Stuart et Maynard, Nardelli, Frei et Mayer ont constaté des résultats analogues dans quelques cas isolés. Bien que Ravaut, Simon, Tzanck et Weissenbach n'aient pas observé la constance de l'intradermoréaction positive dans ces cas, il semble que cette réaction puisse être mise en évidence de longs mois après l'érythrodermie et même des années après, puisque Milian et Garnier ont pu la mettre en évidence plus de deux ans après la fin de l'érythrodermie chez deux malades, et elle permet d'incriminer l'arsénobenzol. Par contre cette intradermoréaction ne précède pas l'érythrodermie et ne permet pas de la prévoir. Malgré cela, cette recherche présente un intérêt pratique indéniable puisqu'elle permet de dépister chez les sujets ayant eu une éruption au cours d'un traitement arsénobenzolique antérieur, une intolérance cutanée persistante qui interdit toute reprise du traitement par l'arsénobenzol. De même en cas d'éruption survenue au cours d'un traitement mixte arséno-mercuriel ou arsénobismuthique, elle permet de savoir si c'est l'arsénobenzol qui est responsable.

Arthur Schoch fit l'expérience suivante qui montre bien la sensibilisation à l'arsénobenzène ; l'on sait que le bismarsen (bismuth, arsphénamine-sulfonate) utilisé en Amérique donne peu d'érythrodermie. Cependant dans un cas après guérison, l'auteur eut la curiosité d'introduire sur le bras selon la technique de Bruno-Bloch une solution de novar maintenue par du sparadrap. Six heures après, grosse réaction urticarienne locale et prurit généralisé, guérison en 48 heures. L'auteur conclut que le radical arsénobenzol est coupable de cette érythrodermie.

Pour Puente et Cordiviola qui ont étudié l'intradermo dans ces cas, ces faits tendent à prouver que les dermites salvarsaniques tardives, et par extension celles causées par d'autres produits sont des lésions allergiques. Ils confirmaient ainsi ce que Ravaut a montré dans la *Vie médicale* où il soulignait le contraste existant dans certains cas entre l'anergie cutanée et l'allergie humorale, et ce que tout récemment Gaté a écrit quand il a dit que l'intradermoréaction positive était une preuve en faveur de l'origine anaphylactique de cet accident.

Kaploune d'Odessa a observé chez un malade qui fit une érythrodermie au novo russe une intradermoréaction à ce produit très positive. Raynaud, sous l'influence d'une minime injection de 1 milligr. de 914, a produit une crise hémoclasique intense, irrégulière, anarchique, prolongée, en même temps que des phénomènes de colloïdoclasie tissulaire qui s'objectivent dans leur cas, d'une part par l'érythème généralisé, d'autre part par l'apparition dans les urines d'albumine et de sels biliaires, témoins du bouleversement qui s'était poursuivi jusque dans les plasmas colloïdes des cellules du rein et du foie. Milian et Garnier ont récemment signalé à la Société de Dermatologie une intradermoréaction fortement positive avec une solution de 914 au 1/100, puisqu'elle s'étendit sur tout le bras qui était rouge infiltré, avec vésiculation secondaire, suintement et desquamation chez une malade qui avait été atteinte d'érythrodermie 2 ans auparavant.

Si des doses minimales ont produit chez le malade de Raynaud ces vives réactions et chez celui de Milian cette réaction impressionnante, il serait à redouter que des doses trop fortes ne provoquent des chocs mortels rappelant les cas de mort foudroyante, surtout observés au début avec le 606, survenant après

la seconde injection et que déjà en 1911 Ravaut avait fait rentrer dans le cadre de l'anaphylaxie et des chocs humoraux en les séparant des phénomènes toxiques.

g) *Recherche des précipitines.* — Danysz, Raynaud, Montpelier et Lacroix s'appuient également pour défendre la théorie anaphylactique sur l'existence de précipitines dans le sérum des sujets érythrodermiques : la mise en présence du sérum de ces malades et d'une solution de 914 provoque une précipitation qui n'existe pas lorsqu'on emploie du sérum de sujet sain ; dans cinq tubes à hémolyse stérilisés, renfermant chacun 1 cmc. d'une solution à 1 % de 914 dans l'eau distillée on ajoute un nombre croissant de gouttes du sérum du malade (2, 5, 10, 15, 20). Par ce procédé Raynaud ainsi que Boutelier ont constaté la formation d'un précipité floconneux au niveau du tube 4 et surtout du tube 5.

Garnier a refait ces expériences par diverses méthodes et a pu voir que l'existence de précipitines dans le sérum n'a aucune valeur comme l'avaient déjà dit Pomaret et Rubinstein. Pour lui, c'est un phénomène banal : « Tout sérum humain non chauffé à 55° précipite lorsqu'il est mis en présence d'une solution de 914, à condition que ce sérum soit en quantité suffisante » ; et il pense qu'il n'existe pas de précipitines anti-arsénobenzoliques, puisque la précipitation se produit aussi bien avec des sérums normaux témoins qu'avec des sérums de sujets ayant eu une érythrodermie.

3° ARGUMENTS THÉRAPEUTIQUES.

Si de tels accidents sont réellement de nature anaphylactique, ils peuvent être atténués ou modifiés par la désensibilisation. C'est en effet ce qui se passe dans la plupart des cas. Danysz, en 1916, a obtenu de bons résultats en faisant quelques minutes avant l'injection principale une injection anti-anaphylactique de 1 à 2 cgr. du même produit. On peut même faire une seule injection en deux temps en introduisant d'abord quelques gouttes et au bout de quelques minutes, sans avoir retiré l'aiguille le reste de la solution.

Sur le même principe est basée la topophylaxie de Sicard,

Paraf et Forestier : injection d'une faible dose d'arsénobenzène dans les veines, la circulation étant arrêtée par une bande d'Es-march, puis 5 à 10 minutes après on relâche le lien progressivement, et 10 minutes plus tard on injecte le reste de la dose.

Emery et Morin (1920) utilisent de très petites doses rapprochées, progressives, presque subintrantes pour mettre le sujet en état d'anti-anaphylaxie. Raynaud (1923) a pu également réaliser la désensibilisation dans le cas que nous avons cité plus haut.

Un autre argument thérapeutique est l'action anti-choc de l'adrénaline (Milian). En effet l'injection sous-cutanée d'adrénaline est des plus efficaces pour prévenir ou enrayer les crises nitritoides arsénobenzoliques. Nous verrons plus loin les heureux effets de l'hyposulfite dont nous proposons l'emploi, qu'on sait être un excellent désensibilisant.

La floculation sérique « in vivo »

Une partie des manifestations cliniques des accidents des arsénobenzènes paraît relever d'une floculation intravasculaire consécutive à l'introduction du médicament, soit qu'elle résulte d'une action chimique de l'arsénobenzol sur certains sérums, soit qu'elle apparaisse comme conséquence anaphylactique des arsenicaux ; en effet pour certains auteurs, Danysz, Lumière, Téchoueyres, le choc anaphylactique résulte presque uniquement de floculats intravasculaires.

Si certains auteurs ont pu attribuer autrefois les phénomènes d'anaphylaxie (Friedberger) à des précipitations intravasculaires, ainsi que le signale déjà le professeur Richet dans son beau livre sur l'Anaphylaxie, d'autres, s'appuyant sur la coïncidence entre la constatation de précipités dans le sang des malades injectés avec des solutions acides de 606 et l'apparition de phénomènes congestifs, n'ont pas hésité à attribuer à des précipités divers la cause de la plupart des phénomènes de choc et plus particulièrement ceux qui nous intéressent en ce moment.

La formation de ces précipités serait favorisée par des modifications de l'alcalinisation ou de l'acidité des humeurs ou sous l'action des fonctions phénols des médicaments (Jean-selme et Pomaret).

Dans un travail remarquable Pomaret a mis en lumière des points fort importants relativement à la pathogénie des accidents des arsénobenzènes. Il établit que trois facteurs dominent leur action, à savoir les fonctions phénolique, amide et arsénoïque.

Il faut citer ici ce qui concerne la pathogénie du choc colloïde classique du professeur Widal et l'anaphylaxie : « De par la présence de la fonction phénol, dans leurs molécules, dit Pomaret, les chimiothérapies du type dioxydiaminoarsénobenzène et ses dérivés avec chaîne latérale, injectés par voie intraveineuse, « colloïdalisent » dans le sang sous forme d'un complexe colloïdal protéino-arséno ou novarsénophénolique. La formation de ce complexe dans le milieu humoral y détermine une perturbation d'ordre physico-chimique : une colloïdoclasie d'autant plus intense que le produit injecté est plus acide ou que le titre hémocidimétrique est plus élevé.

« Le conflit qui s'établit entre ces médicaments de par leur phénolicité d'une part, et l'acidité humorale d'autre part, donne aux accidents immédiats de ces thérapeutiques une pathogénie d'ordre mécanique. Les accidents dits anaphylactiques consécutifs à une injection se comportant comme déchainante relèvent non de la molécule arsénobenzène, mais des modifications physico-chimiques que sa phénolicité fait subir aux colloïdes protéiniques du sang. Une fraction de ces derniers, modifiés lors des injections antérieures par leur passage à l'état de complexe protéine phénolique d'absorption représente une albumine hétérogène de formation intravasculaire, un antigène susceptible de réagir avec la modification qui l'a produite sous l'influence de facteurs à déterminer. »

Et le Dr Gastou, à la Société de Médecine de Paris, concluait que l'inconnu qui se dégage est encore sous l'influence de facteurs qui sont la lutte biologique de nature probablement physico-chimique et d'ordre colloïdal entre colloïdes albumineux et cristalloïdes minéraux.

C'est pour empêcher cette lutte ou en combattre les conséquences anaphylactisantes que Lumière, Kapuscinski et Ravaut ont fait usage de sels alcalins et en particulier de l'hypo-sulfite de soude.

Danysz, dans une série d'études sur les arsénobenzènes et

l'anaphylaxie rattache à ce mécanisme les érythèmes arsenicaux et compare ces accidents à des crises anaphylactiques. Il est vrai qu'il conçoit l'anaphylaxie dans un sens plus large qui tend d'ailleurs de plus en plus à être admis. Pour lui c'est une sensibilité anormale de l'organisme à l'action d'une substance qui normalement n'est pas nocive, non seulement un albuminoïde ou un corps microbien banal, mais aussi un corps chimiquement défini tel que l'antipyrine, l'iodoforme, l'arsénobenzène. Il considère d'ailleurs les arsénobenzènes comme ayant toutes les propriétés physiologiques des albumines car ils se comporteraient comme des colloïdes et ne pourraient être éliminés qu'après avoir été transformés dans l'organisme en composés cristalloïdes non précipitables par les sels. Pour pouvoir être éliminés, ces corps seraient d'abord précipités, puis ces précipités seraient à leur tour solubilisés et transformés en cristalloïdes éliminables. Les précipités se formeraient quand les arsénobenzènes se trouvent en présence de sels, surtout des phosphates alcalins ou magnésiens ou bien des gaz du sang (CO^2). La solubilisation du précipité résulterait très probablement de la combinaison des arsénobenzènes avec certaines bases organiques (complexes protéino-arsénophénoliques) existant dans le sang, ou s'y formant et de leur sulfonation, ce qui aurait pour résultat de former ainsi des composés très stables, solubles dans les milieux neutres et qui ne précipitent pas par les sels. Quand il existe une trop grande quantité de corps précipitants, il y a, dès la première injection, des manifestations pathologiques qui disparaissent bientôt par solubilisation des précipités. En général ces précipités se dissolvent, les accidents disparaissent rapidement (crises nitritoïdes) ; dans le cas contraire, ils s'aggravent et aboutissent aux crises épileptiformes et à la mort.

Mélamet exprime la même idée en disant que le sérum humain ou animal floccule quand il est mis en contact avec une solution de novarsénobenzol et avec d'autant plus d'intensité que la solution est plus concentrée et plus acide, l'auteur a rapporté à la Société de Médecine de Paris des expériences très intéressantes dont nous ne retiendrons que celle-ci : si à 1 ou 2 cmc. d'une solution de 914 fraîche, on ajoute quelques gouttes de sérum animal (lapin, cobaye) ou d'homme, on observe de la floccula-

tion ; cette floculation est plus ou moins intense ; elle paraît varier avec :

a) le sérum employé ; celui de l'homme donne une floculation autre que celui du lapin ou du cobaye ; le sérum de deux individus de même race paraît donner une réaction inégale ;

b) les différents produits que l'on trouve dans le commerce (peut être même avec les différentes séries d'une même marque) ;

c) le degré d'oxydation de la solution ; une solution de novar, franchement oxydée par contact prolongé avec l'air ou par adjonction à une solution fraîche de quelques gouttes d'eau oxygénée, donne au niveau des surfaces de contact un véritable anneau de coagulation. Nous avons déjà vu l'importance des phénomènes d'oxydation en rapport direct avec la toxicité du produit. En résumé, Mélamet a montré par ces expériences que le sérum d'homme ou d'animal, lorsqu'il est mis en contact d'une solution de 914 flocule, et que l'intensité de la floculation varie avec le sérum des différents animaux de laboratoire et avec les divers individus d'une même espèce animale ; elle varie donc, d'homme à homme.

L'auteur a également observé que l'intensité de la floculation, phénomène qui se passe *in vivo* aussi bien qu'*in vitro* dans le sérum des malades au contact de solutions arsenicales et dont il sera longuement question plus loin, varie avec la réaction des solutions secondaires : simple, normale si l'on peut dire, dans les solutions à réaction neutre ou faiblement alcaline, forte dans les solutions très alcalines ce qui corrobore les faits signalés par Darier et Cottenot en 1910 sur les dangers des solutions hyperalcalines, elle devient franchement coagulation dans les solutions à réaction acide, ce qui explique les mortels accidents des premiers temps du 606, signalés par Leredde et les accidents graves encore observés quand on utilise des solutions arsenicales acides et que l'on a groupés sous le nom de choc acide. C'est ainsi qu'une seule goutte d'acide acétique ajouté à 2 cmc. d'une solution aqueuse de 914 à 1 % donne si l'on ajoute 2 à 3 gouttes de sérum un véritable coagulum. La floculation est ainsi plus intense dans les solutions oxydées ; l'agitation trouble la solution et l'oxydation paraît arrêtée. Nous avons donc vu la nécessité de la réaction faiblement alcaline plus propice pour éviter les accidents et l'acidité des humeurs étant favorable à leur éclo-

sion. Nous croyons que la molécule sodique apportée par l'hyposulfite de soude est nécessaire et suffisante à la faible alcalinité que réclament les expériences de Mélaquet.

Féron et Widjdooghe partis de la même donnée, ont préconisé pour prévoir l'intolérance du sujet l'épreuve suivante qui est basée sur l'hypothèse de Danysz : « Si à des doses croissantes de solutions aqueuses de sulfarsénol, on ajoute I à II gouttes de sérum humain, un précipité colloïdal important se produit qui se redissout totalement en ajoutant un excès de sérum. Par contre, si, dans la solution médicamenteuse, on verse du sérum de purpurique, on obtient la même floculation avec une goutte de sérum, mais le précipité ne se dissout pas ensuite, quelle que soit la dose du sérum de purpurique ajoutée. Il est probable qu'*in vivo* les mêmes phénomènes se passent, que les humeurs des purpuriques sont incapables de redissoudre dans la circulation les précipités médicamenteux et que les troubles graves résultent d'embolies microscopiques » comme le soutiennent Danysz et Lumière.

Lumière d'ailleurs vient de montrer que d'une façon générale, le prurit de cause interne est dû selon la théorie colloïdale à la floculation des liquides humoraux. Expérimentalement, l'injection d'un flocculat dans la circulation provoque toujours le prurit. Cliniquement les cas dans lesquels apparaît le prurit sont ceux où peuvent prendre naissance des floculations humorales. Faut-il rappeler que le prurit précède toujours les accidents de l'arsénothérapie et notamment les érythrodermies dans lesquelles l'interrogatoire arrive toujours à le retrouver et pour lesquelles il constitue un signal d'alarme. L'on peut penser que ce symptôme avertisseur marque la période de floculation de l'érythrodermie. Enfin l'hyposulfite que l'on oppose avec succès au prurit est un des corps qui empêchent la formation de précipités plasmatiques ou qui en combattent les effets.

Nous venons de voir combien il est intéressant d'étudier les modifications physiques apportées au milieu sanguin par les solutions arsénobenzoliques qui ont précisément le caractère de solutions colloïdales, en dehors de toute idée de sensibilisation anaphylactique. Depuis longtemps d'ailleurs, bien avant Danysz l'on s'était préoccupé de cette question et c'est Don R. Joseph qui a constaté le premier, croyons-nous, la formation de préci-

pités dans le torrent circulatoire après injection intraveineuse de solutions acides de salvarsan ; ces précipités ne sont pas cependant fatalement mortels chez le lapin ; d'autre part il n'a jamais constaté de tels précipités après injection de solutions alcalines de salvarsan. Dans un second travail, cet auteur a montré le rôle de la concentration des solutions salvarsaniques sur la formation de précipités aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Nous venons de voir que Danysz est persuadé qu'un élément soufré est nécessaire à la solubilisation du précipité formé par l'action *in vivo* des arsénobenzènes et des sels et des gaz du sang ; ses intéressantes expériences sur l'animal tendent à prouver la nécessité de cet élément pour arriver à la sulfonation, phénomène chimique dissolvant du précipité nocif. Sur cette base stable, la logique voulait que l'on apporte à l'organisme déficient cet élément soufré. Pourquoi ne pas penser que les solutions d'hyposulfite de soude, dans lequel on dissout systématiquement le novar dans le service de notre maître, apportent justement à chaque injection d'arsenic la quantité de soufre nécessaire chaque fois à la production de composés très stables et à éviter ainsi les accidents dus à la décomposition des arsénobenzènes. De la théorie à la pratique il n'y avait qu'un pas ; ce pas, notre maître, toujours à la recherche de procédés nouveaux, application de théories nouvelles, l'a franchi hardiment et nous ne craignons pas de dire que c'est grâce à l'hyposulfite qu'ont été obtenus les résultats qui vont être exposés au cours de ce travail.

Quelle que soit l'origine des flocculats invoqués, il ne fait aucun doute qu'ils sont dissous par l'hyposulfite de soude.

En effet Lumière a montré dans une série d'expériences que les hyposulfites alcalins agissaient comme dispersant des colloïdes, empêchant leur floculation. Téchouyeres et M^{lle} S. Pillement, dans deux notes à la Société de Biologie ont confirmé que l'addition d'hyposulfite de sodium ou de magnésium provoque une disparition ou une diminution très considérable de l'opacité déterminée par la résorcine ou le péréthynol, employés comme agents flocculants suivant la méthode de Vernes (diagnostic de la tuberculose). Téchoueyres dans un article récent a repris ces expériences qui ne font que confirmer les premières ; il a montré que l'hyposulfite provoque soit l'éclaircissement des

sérums normaux, soit la décoagulation des flocculats provoqués par le péréthynol, la résorcine ou le cyanure de potassium, soit même la dispersion immédiate des agglutinations micellaires déterminées par l'addition au sérum de cheval, d'une goutte de teinture alcoolique de résine de benjoin. Nous avons vu que de nombreux auteurs appliquent cette propriété, entre autres Buzzo et Carratala, quand ils traitent par l'hyposulfite les intoxications par le cyanure de potassium et les accidents de l'arsénothérapie.

L'auteur a ainsi soumis à une épreuve expérimentale, les constatations cliniques vieilles de 10 ans de Ravaut et a substitué à l'appréciation qualitative de ces phénomènes une détermination relativement rigoureuse et chiffrée qui n'en est que plus probante pour l'emploi que nous faisons de l'hyposulfite ; pour Lumière ces expériences expliqueraient l'action protectrice des hyposulfites alcalins contre le choc anaphylactique ; Lumière et M^{me} Malespine ont apporté des expériences concluantes montrant que l'hyposulfite de magnésium mélangé à la dose en général déchainante protège les animaux sensibilisés contre le choc anaphylactique ; or nous connaissons bien les arguments des auteurs qui ont reconnu comme cause des accidents des arsénobenzènes une floculation sérique se formant à la faveur de parcelles d'arsenic, résultat de la décomposition *in vivo* des arsénobenzènes par des substances chimiques ou par, des agents physiques variés, et autour duquel les flocculats sériques se cristalliseraient.

Les hyposulfites alcalins, d'une part, rendant les arsénobenzènes plus stables (réducteur d'un corps instable facilement oxydable, comme nous le verrons plus loin) ; d'autre part empêchant la formation de flocculats sériques générateurs d'accidents, agiraient par ce double mécanisme pour diminuer les accidents du médicament.

L'idiosyncrasie

Le problème de la sensibilité cutanée est cependant combattu par bien des auteurs autant que celui de l'anaphylaxie. Dès 1912 Netter, Lesné et Dreyfus s'élevaient contre cette assimila-

tion. Ils reconnaissent bien que quelques-unes des manifestations classiques de l'intoxication arsenicale ressemblent beaucoup aux accidents qui ont été attribués au 606, mais après leurs expériences sur le cobaye, ils pensaient que les accidents observés à la suite d'injections de 606, différents dans leur allure clinique des accidents anaphylactiques doivent être regardés comme des signes d'intoxication, relevant d'une hypersensibilité naturelle, d'une idiosyncrasie de certains individus envers l'arsenic. Netter a noté que von Pirquet et Bela Shulck ont mis en lumière à propos de la maladie du sérum, l'importance de la rapidité des accidents chez les sujets en état d'anaphylaxie qui n'existe pas ici ; Wechselmann admet comme Lesné et Dreyfus qu'il s'agit d'idiosyncrasie, d'hypersensibilité et non d'anaphylaxie.

On a beau dire que les arsénobenzènes non toxiques en eux-mêmes peuvent le devenir dans certains cas, cette action des produits de décomposition ou d'éléments accidentels ne nous semble pas suffisante. Quand on compulse systématiquement les multiples dossiers d'un dispensaire, on s'aperçoit que ce sont toujours les mêmes malades qui font des accidents variés et qui présentent successivement toute la gamme des accidents possibles alors que certains autres sujets ont pu se traiter cinq ans sans anicroche ; dans une même série de malades, injectés avec la même solution, certains individus font des éruptions, d'autres n'en font pas ; c'est qu'il faut tenir compte d'un élément essentiel, le terrain ; il existe pour ainsi dire chez certains individus une élévation du coefficient de toxicité, c'est l'intolérance. Milian, dès 1912, était obligé de constater que les accidents toxiques ne se produisent pas au hasard. De l'examen de plus de 1.200 malades, il avait remarqué comme nous dans le service de notre maître, que les accidents survenaient toujours chez les mêmes individus, tandis que les autres au contraire, sont perpétuellement indemnes. Il y a en un mot des malades qui tolèrent bien et d'autres qui tolèrent mal la médication.

Les causes susceptibles de déterminer cette élévation du coefficient de toxicité sont multiples ; tantôt cette intolérance est naturelle et permanente, de nature inconnue, due sans doute à un état humoral spécial de l'individu, c'est l'idiosyncrasie ; tantôt, elle est acquise et dans ce cas cette hypersensibilité peut

être permanente ou temporaire ; elle peut être alors consécutive à des causes variables et multiples : parfois il s'agit de lésions des organes d'élimination (rein, peau) ou des organes d'emmagasinement et de neutralisation (foie, rate, capsules surrénales) ; par suite de l'insuffisance de ces organes, il existe une véritable accumulation fonctionnelle, suivant l'expression de Lewin et il se produit alors une « hypersensibilité acquise par accumulation », suivant l'expression des auteurs allemands.

Gaté, Thiers et Cuilleret, étudiant parallèlement la sensibilité des malades aux arsenicaux par les tests biologiques habituels, concluent d'une douzaine d'observations à l'impossibilité de séparer rigoureusement les accidents toxiques des accidents d'anaphylaxie et d'hypersensibilité. Les accidents précoces sont ordinairement dus à la sensibilisation ; mais celle-ci intervient fréquemment aussi dans les accidents tardifs. On a tort d'opposer les accidents de sensibilisation et ceux d'intoxication en ce sens qu'ils peuvent coexister chez le même malade ; les érythrodermies très tardives sont de nature toxique, mais l'intolérance acquise du malade pour le médicament et les épreuves de laboratoire montrent que cette intoxication se complique de sensibilisation.

Tzanck a bien montré que l'intoxication et l'intolérance sont deux processus différents : « l'intoxication porte l'empreinte de la cause, et produit les mêmes accidents chez tous les sujets, l'intolérance porte l'empreinte du sujet et donne lieu à des manifestations cliniques variées », mais conclut qu'en pathologie l'intoxication et l'intolérance peuvent être combinées.

Anaphylaxie, sensibilisation, colloïdoclasie, idiosyncrasie, qu'importe le mot, nous venons, nous semble-t-il, de montrer que bien des auteurs, s'ils ne s'étaient entendus sur la pathogénie et l'étendue plus ou moins considérable que l'on devait accorder à chaque théorie, avaient cependant eu recours tant il est tentant, dans une proportion variable, au phénomène de la sensibilisation des sujets pour expliquer certains faits curieux et troublants.

Il est intéressant de remarquer que les traitements internes à base d'hyposulfite de soude font décroître l'intensité des réactions de fixation (Ravaut, *Presse médicale*) ; or, ces réactions paraissent bien liées à des phénomènes d'absorption, c'est-à-

dire d'adhésion de surface, en rapport avec, d'une part, des troubles humoraux, d'autre part, des actions où la cohésion et la dispersion des micelles jouent un rôle de premier plan ; ce qui coïncide avec les conclusions de Missirliu, qui pense que le mécanisme de l'action thérapeutique de l'hyposulfite de soude est le résultat d'une désensibilisation.

CHAPITRE IV

ACTION RÉDUCTRICE DE L'HYPOSULFITE

Parmi les causes des accidents des arsénobenzènes, une place très importante doit être réservée à l'altération du médicament avant l'injection et en particulier aux produits résultant de son oxydation. Nous verrons par son rôle réducteur que l'hyposulfite est un des meilleurs antioxydants des arsénobenzènes.

En effet il ne semble pas qu'on doive incriminer l'arsenic lui-même comme le voudraient Milian, Zieler, Brauer, car, comme le fait remarquer Monneyrat, l'arsenic étant éliminé dans l'urine, sous forme non d'arsenic minéral, mais d'arsenic aromatique, il n'abandonne donc point dans l'organisme son noyau benzénique et d'autre part, cliniquement les accidents arsénobenzéniques ne sont pas exactement superposables aux accidents toxiques de l'arsenic minéral.

L'on sait que certains auteurs ont voulu accuser les produits de décomposition des arsénobenzènes, soit les composés minéraux qui sont, comme on le sait de toxicité relativement élevée, soit des substances organiques particulières très nocives, se produisant par décomposition des arsénobenzènes, tels que l'oxymétamidophénylarsénoxyde qu'invoque Ehrlich. Cette opinion se soutient quand on songe à la grande instabilité de ces corps. La molécule de novarsénobenzol est particulièrement fragile ; le contact prolongé de l'oxygène, une température dépassant 20°, une solution contenant plus de 4 ‰ de chlorure de sodium suffisent à l'altérer.

Nombre d'auteurs : Emery, et après lui Lacapère et Danysz ont voulu rejeter la responsabilité des accidents non pas tant sur les arsénobenzènes que sur des substances qui leur étaient adjointes, soit par des fautes de manipulation, soit par des erreurs de technique. Parmi les causes provenant de la préparation des

solutions, fautes de manipulation entraînant des réactions chimiques nocives, l'une surtout est invoquée, c'est l'altération de l'eau distillée par de multiples raisons d'ailleurs.

On a incriminé tour à tour les poussières organiques (Wechselmann en Allemagne, Milian et P. Marie en France), les albumines et les bactério-protéines des microorganismes vivants ou existant à l'état de cadavres dans l'eau distillée ancienne (Yakimoff et Almkvist) ce qui avait été expérimentalement prouvé par Mac Intosh et Fildes, les impuretés du chlorure de sodium (Emery, Braun de Budapest, Erlich, etc...). Fleig a montré le rôle oxydant possible des solutions chlorurées : Marschalko, R. Demanche et Lantenois, comme l'a signalé Guérat ont attiré l'attention sur les avantages qu'il y a à employer un sérum physiologique moins riche en chlorure de sodium que le sérum habituel et ont pu constater une meilleure tolérance des injections de salvarsan en employant un sérum physiologique de moins en moins concentré jusqu'au jour où Fleig ne se servit plus que de sérum achloruré, constitué par des solutions isotoniques de glucose et de lactose.

Tantôt cette toxicité de l'eau distillée pourrait être attribuée à des causes extérieures : papier-filtre trop riche en sels de chaux, et cédant une partie de ses éléments minéraux aux solutions qui le traversent (Emery) ; eaux distillées contenant des traces de substances minérales lorsqu'elles ont été préparées avec des appareils métalliques ; en effet ces eaux contiennent du cuivre, du zinc, du plomb en dissolution (Emery, Lesure en France, Gennerich, Wechselmann en Allemagne) ; lorsqu'elle est distillée dans des récipients en verre, elle sera chargée de silicates alcalins et suivant la nature du verre, de sel de chaux lorsque ce verre est calcaire, de zinc lorsqu'il contient du zinc, de plomb enfin lorsque le verre est plombique, tel que le cristal (Chevretin, Sicard).

Les quantités de métaux que l'eau peut dissoudre sont relativement petites, mais elles sont suffisantes pour se comporter d'une façon analogue aux solutions métalliques colloïdales qui agissent, comme l'ont montré les travaux de Brédig, Robin et Trillat comme catalyseurs ; l'emploi prolongé de ces eaux détermine à la longue ce phénomène auquel Berzélius a donné le nom de catalyse. L'on sait, en effet, que les métaux colloïdaux

réagissent en présence d'oxygène sur des produits oxydables à la façon des oxydases, et Robin les désigne pour cela « oxydases artificielles ».

Ces impuretés minérales agiraient comme des oxydases artificielles et l'on conçoit de quelle façon elles peuvent intervenir dans la décomposition catalytique du salvarsan et du néosalvarsan, que le contact seul de l'air ou l'agitation à l'état pulvérulent peut transformer chimiquement et rendre ainsi toxique ; à plus forte raison si l'eau n'a pas été purgée de son oxygène, l'oxydation de ces corps risque d'amener une transformation du produit en l'un de ses dérivés oxygénés, qui, comme on le sait, sont très toxiques et partagent en partie avec l'atoxyl et les dérivés de l'acide phénylarsinique la propriété organotrope pour la substance nerveuse.

D'autre part la fabrication des arsénobenzènes peut en être défectueuse, ce qui expliquerait la nocivité de certaines séries ; l'on se rappelle les accidents qui ont éclaté brusquement en grand nombre il y a quelques années et qui ne se produisent plus maintenant que la production industrielle est médicalement contrôlée.

Mais outre ces altérations du médicament survenues soit au moment de sa fabrication, soit au moment de la préparation de la solution, il est logique de supposer qu'il puisse s'en produire dans l'organisme au cours des transformations qu'il y subit et que nous ignorons totalement, en raison d'un état spécial, inconnu, mais probable des humeurs de l'individu qui réagit de cette façon anormale. Certains auteurs, en effet, se sont demandés si des phénomènes d'oxydases ne se passent pas dans l'organisme même des malades et Gastou en particulier mentionnait d'après Carrion, que l'élément benzol des arsénobenzènes avait une action réductrice sur les leucocytes et mettait en liberté des ferments, lesquels jouent probablement le rôle d'oxydases.

En résumé, de toutes ces discussions, il appert que les arsénobenzènes sont éminemment fragiles, instables et facilement oxydables. On conçoit que, dans ces conditions, l'addition d'un réducteur énergique comme l'hyposulfite puisse venir s'opposer à ces oxydations et par là même diminuer les dangers de l'oxydation résultant de l'arsénobenzol, indépendamment même d'une

action antitoxique directe par neutralisation de certains de ces corps minéraux nocifs.

Partisan depuis longtemps de l'origine humorale des accidents, Ravaut fut amené à l'employer en dermatologie dans les circonstances suivantes : comme il recherchait expérimentalement avec Rabeau, les causes susceptibles d'augmenter la toxicité des arsénobenzols chez le lapin, il constata que les phénomènes d'oxydation jouaient un rôle très important. Pour y remédier, et sur les conseils de M. Delépine, alors pharmacien-chef de Broca, il essaya l'action des corps réducteurs-susceptibles d'empêcher ou de neutraliser ces oxydations et il constata que l'hyposulfite de soude paraissait actif, maniable et bien toléré.

C'est donc seulement pour lutter contre les altérations du médicament dues à des phénomènes d'oxydation, soit qu'ils portent sur le sel, soit qu'ils soient déterminés par l'humorisme du malade lui-même, en particulier l'intensité de certaines réactions oxydantes, que Ravaut choisit l'hyposulfite de soude qui par la suite se révéla posséder d'autres propriétés.

En effet pour lutter contre cette tendance à l'oxydation des arsenicaux, l'hyposulfite est tout indiqué, car c'est le plus maniable des réducteurs. Il agit dans le cas des arsénoïques comme antioxygène suivant la conception de Moureu et Dufraisse, en retardant ou en empêchant l'oxydation de l'arsénoïque et la transformation de $R - As = As - R$ en $As OR$.

Nous nous sommes demandé de quelle façon on pourrait mettre en évidence cette action réductrice de l'hyposulfite et avons fait quelques expériences. D'autres que nous s'étaient intéressés à ce sujet ; d'abord Ravaut et Rabeau en 1920, dans des recherches de toxicité sur l'animal, restées inédites et qui avaient montré l'action antitoxique de l'hyposulfite ; ensuite le professeur agrégé Ch. Richet que nous étions allé voir pour lui demander de nous laisser faire quelques expériences. Il eut la bonté de nous montrer celles inédites qu'il avait faites avec Dublineau en septembre 1930 et qu'il eut l'amabilité de nous communiquer :

Ch. Richet et Dublineau ont reproduit avec divers produits arsenicaux les expériences bien connues d'Ehrlich et reproduites par divers auteurs sur le 606 qui avaient montré que si on laisse à l'air une solution d'arsénobenzol, il se formait au bout

de quelques heures un précipité plus ou moins foncé uniquement à la surface ; avec un vieillissement de 24 h. à l'air, la solution prenait dans le tube une coloration noirâtre. Tous les produits arsenicaux exposés à l'air donnent de semblables précipités mais en quantité variable. Le professeur Richet pense comme Ehrlich que le noircissement que l'on constate à la surface des solutions se produit sous l'influence d'une réaction d'oxydation mais il ne pense pas qu'il s'agisse de l'arsénoxyde d'Ehrlich ni du para-606 de Milian.

Ils ont employé le 606, le novarsénobenzol, le Rhodarsan, l'Uclarsyl auxquels ils ont mélangé des antioxydants nombreux en concentration variable, notamment l'hydroquinone à 2 %, le chlorure de calcium et le glucose à 10 %, d'abord seuls puis mélangés, le chlorure de sodium, le méthylène sulfoxylate de soude, le chlorure de magnésium, l'acétate, l'azotate de chaux, le chlorure de chaux usuel et anhydre, enfin le sulfite, le bisulfite de soude (sulfite acide) et l'hydrosulfite de soude (mélange de sulfite et de bisulfite), puis de chaux, en solution neutre d'abord, puis alcaline. Ils ont jugé les résultats selon le noircissement des solutions et la production d'un précipité noirâtre qui est plus ou moins abondant suivant les produits ajoutés ; ainsi on mettait en évidence la plus ou moins grande valeur réductrice de ces corps. Charles Richet a appelé cette propriété des corps d'empêcher le noircissement des solutions : « propriété anti-noir ».

De la comparaison de ces divers produits les auteurs ont établi une gradation car ils ont constaté que certains n'avaient aucune action, d'autres très faible ; mais ils n'hésitent pas à dire que le sulfite et l'hydrosulfite de soude, neutre aussi bien qu'alcalin, ont un remarquable « pouvoir anti-noir », le plus fort de tous les pouvoirs étudiés par eux vis-à-vis du 606 et du 914 à la dose de 2 cgr. par gramme de novar et à la dilution de 1/4.000 ; ils ont également remarqué que les sels de soude étaient bien préférables aux sels de chaux. Après avoir constaté que le sulfite de soude agit à la même dose et dans le même sens que l'hydrosulfite de soude, les auteurs ont estimé que les propriétés de ces deux corps ne semblaient pas spéciales à chacun d'eux et émettaient l'hypothèse qu'elles étaient communes à toute la série des sulfites.

Notre apport a consisté à refaire vis-à-vis du 914, du Rhodarsan, de l'Uclarsyl les mêmes expériences avec des solutions d'hyposulfite de soude de concentration et de provenance différentes et nous avons obtenu des résultats identiques ; l'hyposulfite de soude semble bien être le corps qui possède la plus grande action « anti-noir » et donc le plus fort pouvoir anti-oxydant.

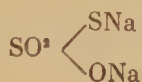
DEUXIÈME PARTIE

L'Hyposulfite de soude en clinique

CHAPITRE V

MODES D'EMPLOI

L'hyposulfite de soude ou thiosulfate de sodium, sel de l'acide hyposulfureux, est un composé oxygéné du soufre. Sa formule peut s'écrire :



On voit que s'il possède un atome de soufre déjà fortement oxydé, il contient un second atome qui ne l'est nullement. Ceci explique une partie de ses propriétés thérapeutiques. Il cristallise avec dix molécules d'eau et se présente à l'état cristallisé sous forme de gros prismes rhomboïdes obliques, incolores. Il est très déliquescent et, absorbant l'eau atmosphérique, il se présente sous forme d'un liquide sirupeux. Il a une saveur fraîche tout d'abord, puis amère désagréable, en même temps un peu alcaline et sulfureuse. Il est très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Réducteur, l'hyposulfite de soude, décolore la teinture d'iode, le permanganate de potasse, et dissolvant des corps halogènes de l'argent, chlorure, bromure, iodure, est utilisé en photographie.

L'hyposulfite de soude n'est pas un corps toxique ; aussi peut-on recourir à ce médicament chaque fois que l'on le juge utile sans crainte d'accidents. Beinhauer et Pittsburg nous apprennent que la limite de toxicité semble être approximative-

ment au delà de 6 milligr. par kilog de poids du corps; son action diurétique, au contraire de certains corps dont l'action est analogue, s'exerce « sans aucun dommage spécifique pour le rein ». Des doses assez fortes sont parfois nécessaires. On ignore la dose maxima exacte que l'organisme humain puisse tolérer sans accident. Cela n'a pas d'ailleurs un très grand intérêt pratique, puisque l'on connaît les doses cliniques habituelles et que l'on sait que des doses énormes sont couramment données; certains auteurs ont employé des doses considérables sans aucun inconvénient : Missirliu (thèse 1922) cite le total de 150 gr. qu'ont reçu par la voie intra-veineuse certains psoriasiques en quelques mois de traitement. Dans une observation de Tridon, une malade a reçu 150 gr. en moins d'un mois par la même voie d'introduction.

Nous avons déjà, croyons-nous, démontré qu'au point de vue théorique; et nous verrons que dans la pratique, c'est surtout la répétition de petites doses et la constante teneur de l'organisme en soufre qui est nécessaire à la prophylaxie des accidents.

Cependant, surtout au début il faut le donner prudemment et tâter la susceptibilité particulière de chaque malade. Il est prudent dans les formes très oedémateuses de certaines érythrodermies de ne donner que des doses modérées d'hyposulfite tant qu'un régime déchloruré sévère n'aura pas amorcé la fonte des oedèmes pour éviter comme nous le verrons plus loin, la rétention de l'ion sodique, qui cause l'infiltration aqueuse des tissus.

Ce médicament est excellent et inoffensif; encore faut-il savoir le manier.

L'hyposulfite agit le plus efficacement lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Si par voie buccale son action est moindre, elle est cependant encore assez grande. Il peut être également prescrit en solution par le rectum, mais il agit beaucoup moins. Enfin injecté dans les muscles de la fesse, il paraît dénué d'action. L'introduction par voie sous-cutanée est douloureuse et non sans danger; on peut voir survenir à la suite abcès et sphacèles. Elle est donc à rejeter et nous n'utiliserons que la voie buccale et la voie veineuse. Par contre on peut combiner ces deux voies et administrer le médicament de ces deux façons et nous verrons au chapitre où sont relatées les observations que certains malades ont été mis au traitement par ces deux voies

simultanées. Beinhauer et Pittsburg qui ont utilisé ce procédé pensent que la combinaison de la voie buccale et de la voie intraveineuse est la méthode de choix et donne les résultats les plus satisfaisants.

1^o Voie buccale.

Per os, l'hyposulfite sera prescrit soit en potion, soit en solution aqueuse, soit en tablettes kératinisées qui le mettent à l'abri d'une décomposition par le suc gastrique, soit enfin en cachet. On fera par exemple une solution contenant 0,50 de sel par cuillerée à café. Il faut noter que l'hyposulfite doit être formulé en dissolution dans de l'eau distillée, sans addition de sirop, ni de sucre, car sans que la solution soit particulièrement altérable, il y a intérêt à ne pas le prescrire dans un mélange mais dans de l'eau pure, afin d'éviter la décomposition de la solution et la précipitation de soufre, et d'en faciliter la conservation. Les doses varient suivant les cas et suivant les auteurs, de 1 gr. et 6 gr. à 10 gr. par jour.

L'on donnera des doses quotidiennes de 2, 4 et 6 grammes que l'on fera prendre avant les repas, en 3 fois, dans un demi verre d'eau sucrée, ce qui, au moment de l'absorption, n'a pas les inconvénients signalés plus haut ; la dose usuelle quotidienne est de 2 à 3 gr. L'hyposulfite sera très simplement formulé en cachets de 0 gr. 50, ce sel ne s'altérant pas à l'air.

Un des effets de la voie buccale est l'action purgative de l'hyposulfite de soude qui donnera donc de la diarrhée, mais cet inconvénient ne se produit que quand on atteint ou dépasse 4 gr. Nous croyons d'ailleurs que, bien que cet effet ne doive pas être recherché, il n'est pas mauvais qu'il se produise ; il favorise l'élimination de l'arsenic par la bile et c'est, à notre avis, une des preuves de l'action stimulante de l'hyposulfite de soude sur le foie. Les malades se plaignent aussi quelquefois d'éructions d'odeurs sulfureuses et de troubles gastriques.

Suivant la technique de M. Ravaut, certains de nos malades reçoivent des doses journalières de 1 gr. 80, soit trois cachets de 0 gr. 60.

2^o Voie intraveineuse.

C'est sans nul doute, la voie de choix. La tolérance est parfaite. Les malades ne ressentent jamais d'éruptions fétides ; au moment même de l'injection ils se plaignent parfois d'une saveur désagréable dans la bouche, surtout si l'injection est poussée trop vite, absolument analogue aux autres impressions gustatives ressenties au moment de l'introduction intraveineuse des autres médicaments et inhérentes à celle-ci : le goût d'éther des arsénobenzènes, le goût métallique de l'iode de la solution de Lugol, et comme en produit n'importe quel produit injecté dans le torrent circulatoire : sulfate de cuivre, gonacrine, tryptaflavine, salicylate de soude.

On utilise une solution aqueuse à 20 %. C'est un liquide incolore, parfois légèrement opalescent, de consistance quelque peu sirupeuse. La stérilisation devra se faire 2 ou 3 fois, à 105°, car à partir de 110° l'hyposulfite se décompose partiellement avec mise en liberté d'anhydride sulfurique.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître la nécessité de n'employer que des solutions fraîchement préparées. Foon Kong Chen a noté avec des solutions, cependant à un taux faible (moins de 10 %) mais préparées trop longtemps à l'avance, la fréquence des fortes réactions générales : frisson, fièvre à 40°, etc... Ces phénomènes sont toujours évités par l'emploi de solutions récemment préparées et l'auteur va même jusqu'à préconiser les solutions préparées extemporanément. Le produit doit être employé pur ; tel est également l'avis général. Cependant Goldblatt et Dennie, ayant expérimenté chez le chien, auraient constaté que l'hyposulfite chimiquement pur peut, dans certains cas, occasionner des convulsions mortelles. Ils déclarent qu'on doit donc éviter de l'employer en injections intraveineuses, et ils proposent pour cet usage la préparation suivante qui rendrait l'hyposulfite inoffensif : le sel chimiquement pur doit être précipité de sa solution aqueuse concentrée, par l'addition d'un volume égal d'alcool à 95°. Après décantation, on sèche le précipité sur un filtre, on le lave à plusieurs reprises à l'alcool absolu et on le laisse sécher à l'air. Le précipité se présente alors sous forme d'une poudre amorphe, blanche,

facilement soluble dans l'eau, et qui, après cette manipulation donne des solutions absolument inoffensives. Cette préparation est-elle bien nécessaire pour assurer l'inocuité des injections intraveineuses ? Nous n'avons pas trouvé, en dehors de Goldblatt et Dennie, d'auteurs qui insistent sur ce point.

Les injections sont, en effet, toujours bien tolérées, et l'hyposulfite est très maniable par voie veineuse.

On fera donc aux malades des séries comportant chacune dix à vingt injections à raison de deux à trois par semaine, en allant d'une manière progressive : 2 cmc. à 3 cmc. d'emblée par exemple, ce qui correspond à 0 gr. 50 à 0 gr. 75 d'hyposulfite. Rapidement on fera successivement des injections de 5 cmc., puis 10 cmc., 15 cmc. On peut même aller jusqu'à 20 cmc. ; ces doses correspondent à 1 gr. 2, 3 et 4 gr. du produit. On terminera la série en maintenant le chiffre de 20 cmc. La solution employée est à 20 %. Primitivement d'ailleurs Ravaut et Bocage utilisèrent avec de nombreux succès l'injection simultanée de glucose et d'hyposulfite de soude ; ils se servirent d'une solution contenant 10 % de l'un et de l'autre corps, pour dissoudre le novarsénol benzol à la place de l'eau distillée à la dose de 3 cmc. à 10 cmc. pour une injection lorsqu'ils traitèrent par le novar le lupus érythémateux. Pour éviter toute précipitation de soufre pendant la stérilisation, il est préférable de stériliser séparément les solutions des deux produits et de les mélanger à froid. On peut se servir de cette solution qui associe deux méthodes, celle de Ravaut et celle des injections intraveineuses de sérum glucosé pour prévenir les accidents des arsénobenzènes, préconisée par divers auteurs et dont il sera parlé plus longuement au chapitre consacré à cette partie de notre travail.

C'est d'ailleurs cette même concentration à 10 ou 20 % qui est en général recommandée par les nombreux auteurs qui, à la suite de Ravaut ont essayé la méthode, ont acquis une grande expérience et apporté de bons résultats.

Bride et Dennie dans le traitement des érythrodermies arsenicales ont employé la voie intraveineuse, ils commencèrent par 0 gr. 30 d'hypo et augmentèrent progressivement sans dépasser 2 grammes.

Bogdanoff et Terechkovitch ont employé un dosage progres-

sif de 0,15 ou 0,30 jusqu'à 1 gr. tous les 2 jours dans une solution à 10 ou 15 %.

Buzzo et Carratala se servent d'une solution à 5 % en ampoules de 0 gr. 50 dans 10 cmc. d'eau distillée dont ils injectent de 0 gr. 30 à 1 gr. 80 tous les 2 jours ; 0,30 le premier jour ; 0,45 le jour suivant, puis successivement 0,60 ; 0,90 ; 1,20 ; enfin 1,80 le huitième jour seulement. Les auteurs pensent qu'il n'y a aucun inconvénient à raccourcir les intervalles entre les injections non plus qu'à employer de fortes doses dès le début.

Les réactions de l'organisme à l'hyposulfite sont minimales. Dans les urines on ne constate jamais ni pigments biliaires, ni albumine. On ne constate jamais de troubles oculaires, il n'y a pas de réaction locale. L'injection intraveineuse détermine parfois un léger frisson, très passager, après dix ou vingt minutes qui passe le plus souvent inaperçu. Wernick a signalé qu'exceptionnellement il a vu quelques clients se plaindre d'une légère céphalée après les premières injections, mais elle ne s'est pas reproduite après les suivantes.

Il nous faut signaler aussi certains œdèmes qui, comme l'a montré Tridon, dans une de ses observations, apparaissent parfois. Les recherches poursuivies par les élèves de Widal sur le métabolisme de la molécule du chlorure de sodium et notamment en ce qui nous intéresse ici celle de la rétention de l'ion sodium ont modifié les conceptions initiales sur l'emploi de l'hyposulfite de soude. Si les hautes doses ont presque toujours donné d'excellents résultats en raison de l'action quasi spécifique de l'hyposulfite sur les érythrodermies, il a pu arriver dans quelques cas qu'une dose massive donnée trop tôt à la phase précœdémateuse initiale n'ait pas eu l'effet favorable que l'on en attendait en raison de l'accumulation sodique dans les tissus et de l'apparition ou de l'augmentation des œdèmes qui s'en suivaient. De même des œdèmes sont apparus chez des diabétiques à la suite de l'ingestion de bicarbonate de soude à doses massives et chez des sujets normaux à la suite de l'ingestion de sulfate de magnésie ; il semble qu'il s'agisse là d'une action hydropigène indirecte par action suspensive sur l'élimination suspensive du chlorure de sodium. Jamais on n'observera de pareils faits en s'en tenant à la posologie que nous indiquons.

Chez des malades traités par des doses massives certains

auteurs ont signalé l'apparition de quelques rougeurs, voire même d'une dermite ou de furonculose comme conséquence de la saturation de l'organisme en hyposulfite. Ces réactions sont exceptionnelles et pour notre part nous ne les avons jamais constatées. On ne doit pas en principe les voir apparaître, car cela n'arrive jamais quand on s'en tient aux doses sus-indiquées.

Il est très rare de noter des sensations vertigineuses. Il est vraiment tout à fait exceptionnel de constater des phénomènes de choc tels que frissons, malaise à la suite d'injection intraveineuse d'hyposulfite de soude. Quand cela se produit il faut presque toujours récriminer une détérioration de l'hyposulfite soit par défaut de stérilité, soit par décomposition chimique si le produit a été porté à trop haute température au moment de la tyndalisation. Les rares fois où se sont produits ces incidents, on a pu toujours constater l'opalescence du produit dû à un fin précipité de soufre, et jamais aucun accident ne se produira si l'on est averti qu'il ne faut jamais injecter de telles solutions.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT DES ÉRYTHRODERMIES ARSENICALES PAR L'HYPOSULFITE DE SOUDE

Nous commencerons par rappeler les premiers résultats vieux de plus de 10 ans obtenus par M. Ravaut lorsque à la suite de ces recherches sur les oxydations des arsénobenzènes il fut amené à se servir de l'hyposulfite de soude dans 3 cas d'érythrodermies arsenicales.

« Dans le premier, il s'agissait d'un syphilitique atteint d'érythrodermie ayant débuté brusquement un mois auparavant, au cours d'un traitement par le novarsénobenzol ; il présentait encore de la desquamation, de la rougeur des téguments, du prurit, dont la disparition parut accélérée par l'administration par voie buccale de 6 grammes d'hyposulfite de soude en 24 h.

« Dans le second, il s'agissait d'une érythrodermie extrêmement intense ayant envahi tout le corps, avec bouffissure de la face, des yeux, fièvre élevée, subdélire, etc... Le pronostic paraissait très grave car ces accidents survenaient chez un alcoolique dont le foie était altéré. Ils rétrocédèrent assez rapidement après l'absorption par voie buccale de 6 à 10 grammes d'hyposulfite dans les 24 heures. Au bout de 3 semaines, la rougeur et la desquamation avaient presque complètement disparu et 5 semaines après, le malade pouvait sortir et même partir en voyage ; l'action de l'hyposulfite de soude pouvait être considérée comme décisive car l'on connaît la gravité de ces érythrodermies tardives et la lenteur avec laquelle elles évoluent.

« Le 3^e cas est des plus démonstratifs. Il s'agit d'un malade du dispensaire qui, dès les premières injections de novarsénobenzol présenta tout à coup un érythème généralisé avec bouffissure de la face et des paupières, fièvre, subictère, oligurie avec

présence de pigments biliaires et d'urobiline dans les urines, etc... il reçut aussitôt 8 grammes d'hyposulfite de soude en injections intraveineuses. En quelques heures, tous les phénomènes s'atténuèrent et le subictère disparut du jour au lendemain. Ce traitement fut continué les jours suivants et 8 jours après, la rougeur des téguments avait disparu, la desquamation était presque terminée, lorsque le malade, se sentant assez bien, sortit brusquement sur sa demande de l'hôpital » (Ravaut, *Presse médicale*, 1920).

Boutelier dans sa thèse rapporte 3 observations personnelles de malades auxquels il donna de l'hyposulfite de soude par voie buccale sans résultats bien nets, ce qui peut être expliqué par le fait qu'ils furent traités d'une façon notoirement insuffisante : il cite l'observation d'un malade qui fit une érythrodermie grave, généralisée, avec desquamation qui dura 3 mois pendant lesquels il fit 4 poussées successives. Vers le troisième mois de sa maladie seulement, après la 4^e poussée, il n'a reçu que pendant 5 jours 8 gr., puis 10 gr. d'hyposulfite par jour en potion ; l'auteur omet de remarquer que c'est à partir de ce moment que l'état général du malade qui était fort précaire, se mit à s'améliorer et à s'orienter vers la guérison. La deuxième observation est celle d'un malade qui fit une érythrodermie grave, généralisée avec desquamation, qui dura 8 mois, pendant lesquels 3 poussées eurent lieu, ce n'est qu'au huitième mois et pendant 4 jours seulement que le malade reçut 7 gr. 50, puis 10 gr. d'hyposulfite en potion. La troisième observation concerne une femme qui présenta à la suite d'une érythrodermie arsenicale (galyl) une série d'accidents cutanés qui évoluèrent pendant 8 mois ; ce n'est qu'au septième mois que l'on donna à la malade, et pendant 2 jours seulement une potion contenant 10 gr. d'hyposulfite. L'on comprend que l'auteur ait trouvé « que le médicament ne lui a pas semblé donner les résultats favorables qu'il escomptait » ; il reconnaît d'ailleurs lui-même : « Peut-être n'avons-nous pas continué ce traitement avec assez de persévérance. »

D'ailleurs l'heureux effet du traitement des érythrodermies arsenicales par l'hyposulfite de soude a été depuis les travaux de Ravaut confirmé par un certain nombre d'auteurs différents. Bride et Dennie rapportent 4 observations d'érythrodermies

arsenicales guéries par cette méthode. Irwin C, Sutton, Foong Kong Chen citent 3 observations d'érythrodermies, dont deux à allure grave, guéries en une dizaine de jours par des injections intraveineuses d'hyposulfite. Semon, dans un article très documenté, insiste sur l'intérêt du traitement par l'hyposulfite dans les érythrodermies et les ictères parathérapeutiques et rapporte un certain nombre d'observations intéressantes. Dans la thèse de Tridon, élève de Ravaut, on trouvera neuf observations d'érythrodermies arsénobenzoliques graves, qui traitées par l'hyposulfite, par voie buccale ou par voie veineuse ont parfaitement guéri. Bird en Amérique, Tzanck en France conseillent cette méthode.

Bogdanow et Tereskowitsch, Tyzenko et Popell, Kaploune d'Odessa, ont signalé le bon effet du traitement des dermatites salvarsaniques au néo-russe par le thiosulfate de soude intraveineux. Rappelons que Ravaut, M^{lle} Landowski et Desbucquois ont publié en 1930 le résultat remarquable de deux érythrodermies arsenicales guéries par l'hyposulfite ; dans leur étude des réactions humorales, ils ont constaté l'hydrophilie cutanée intense, l'anergie cutanée et l'allergie humorale que présentaient ces malades. Enfin tout récemment Kurodra confirmait l'action neutralisante de l'hyposulfite sur l'intoxication par le salvarsan. Nombre d'autres travaux, surtout étrangers, pourraient être ajoutés.

Nous ne saurions trop souligner l'intérêt d'une telle méthode ; tous les auteurs insistent sur leur gravité et un certain nombre de cas mortels ont été publiés. Citons parmi les plus récents ceux de Rabut, Boutelier et Richon, de Merklen en France, Majocchi en Italie, Batounine et Okouloff en Russie. Rappelons les chiffres de la statistique de Boutelier : 6 décès sur 38 cas.

D'ailleurs d'autres observations nous apprennent que, si ces érythrodermies ne sont pas mortelles, elles sont toujours de longue durée ; elles évoluent par poussées successives et même récidivantes pendant plusieurs semaines, souvent même plusieurs mois. Boutelier dans sa thèse a relevé 12 cas de un mois et demi, 18 cas de 2 à 4 mois, et un même a duré 9 mois. Lorsque le malade guérit, l'évolution traîne douloureuse pendant un mois à six semaines ; au décours il est fréquent de noter des furoncles et des abcès.

Enfin elles laissent souvent derrière elles des séquelles, une eczématisation interminable ou des lésions d'hyperkératose verruqueuse ; telle est entre autres l'observation publiée par Milian où l'érythrodermie aboutit après cinq semaines à un état de lichénification kératosique de la peau. Du prurit, des poussées d'eczéma peuvent persister ou reparaitre pendant des mois et des années, parfois très pénibles, non seulement après nouvelle cure arsenicale, mais souvent après l'ingestion d'aliments (poisson, etc.) que le malade tolérait parfaitement auparavant. Les séquelles d'hyperkératose palmo-plantaire, parfois verruqueuse (pouvant gêner le travail ou la marche), les pigmentations souvent inesthétiques, et parfois intenses même avec une éruption bénigne, ne sont pas rares : Boutelier, Sicard et Roger, Nicolas et Moutot, Kono et Ijiri ont chacun de leur côté apporté leur contribution à cette étude des mélanoses arsénobenzoliques. Sambuc, Grön, Latham, Goldenberg et Chargin, Thibierge et Mercier ont rapporté des observations de lésions pigmentaires ; Grön, Sambuc, Boutelier ont même cité chacun une observation de mélanodermie généralisée. Goldenberg et Chargin, relatent l'histoire d'un homme qui présenta une pigmentation foncée à la place des taches érythémateuses de son éruption.

Bien que les kératodermies semblent être tout à fait exceptionnelles, bien des auteurs les ont cependant signalées. Sicard et Roger rapportent une kératodermie plantaire coïncidant avec d'autres manifestations cutanées (prurit, érythèmes, troubles trophiques des ongles, chute des cheveux). Brocq, Philip, Léri et Weissmann, Netter, Barthélemy, Brodfeld ont signalé des cas de kératodermie palmo-plantaire. José May en 1925 a relaté un cas d'hyperkératose généralisé à petits nodules. Bruhns a observé un cas de kératose folliculaire et spinulosique et Barthélemy une hyperkératose folliculaire généralisée. Enfin les arsénobenzènes ont une action sur les phanères : les ongles, les poils et même le système pileux tout entier tombent comme l'ont vu Sicard, Brauer, Lau, Trimble, Parounagian, Boutelier, Groen.

Les résultats de la thérapeutique par l'hyposulfite sont d'ordinaire rapidement constatés. Les érythrodermies que Ravaut a observé dans son service depuis plus de dix ans et qu'il a ainsi traité, ont guéri complètement et surtout rapidement. Ravaut

n'a jamais observé la désespérante ténacité de certaines formes, les séquelles d'eczématisation, les rechutes fréquentes sur lesquelles insistent tous les auteurs. Jamais également Ravaut n'a observé depuis qu'il a instauré ce traitement de kératodermie arsenicale chronique dont on sait que Darier a dit qu'« elle persiste indéfiniment même si l'on supprime la médication arsenicale ». D'ailleurs l'usage prolongé de l'hyposulfite par la bouche et dans les veines, viendrait à bout des troubles cutanées : sclérodermie, parcheminement de la peau, aires pigmentées de l'arsenicisme chronique (Myers, Marples, Groehl et Throne).

Les deux érythrodermies publiées par Ravaut dans *la Vie médicale* évoluèrent en un mois et un mois et demi et furent toutes deux guéries sans aucune séquelle ; de même les premières qui furent publiées il y a dix ans.

Parmi les 9 observations apportées par Tridon, l'on peut voir que cinq d'entre elles ont duré un mois ; une un mois et demi, une deux mois, une seule a duré trois mois et 10 jours ; c'était une érythrodermie exfoliante oedémateuse qui était compliquée de lésions de psoriasis surajoutées datant de cinq années, marquant ainsi la sensibilisation de la peau de la malade et sa prédisposition aux dermatoses ; une seule a duré cinq mois, mais l'on ne peut incriminer que les erreurs notoires de traitement : le malade, un irrégulier, resté trois ans sans traitement, a voulu pendant les 3 premiers mois se soigner lui-même uniquement avec des bains d'amidon et sulfureux ainsi que des pommades. Ce n'est donc que pendant le quatrième mois de son érythrodermie que l'on a pu lui faire accepter 10 injections d'hyposulfite qui l'ont grandement soulagé. Malgré ces erreurs de thérapeutique il n'a fait aucune séquelle non plus que les huit autres malades ; en résumé ces neuf cas ont guéri complètement en un mois en moyenne sans aucune séquelle.

Les observations que nous apportons et qui, elles aussi menaçaient d'être très sérieuses ; certaines s'accompagnaient de phénomènes toxiques : ictère, grosse albuminurie ; se sont toutes terminées en un mois et demi maximum ; la plupart ont duré un mois ; toutes ont guéri sans séquelle ; nous avons rapporté indistinctement toutes les érythrodermies qui se sont produites dans le service ces cinq dernières années et n'ont pas été publiées ; il n'y a eu aucun cas de mort.

Voici ces observations. Tout d'abord une observation d'une malade qui présenta simultanément un ictère et une érythrodermie, ce qui, nous l'avons vu, ne constitue pas une rareté ; un deuxième cas analogue sera cité plus loin ainsi que plusieurs cas qui ont été traités par l'hyposulfite en traitement ambulatoire.

OBSERVATION I.

R... Marie, n° 1162, est une femme de ménage de 47 ans, qui présente vers le mois de mars 1928 une roséole papuleuse, des syphilides secondaires, une dysphagie spécifique, une réaction de Hecht positive dans le sang. La malade reçut au Dispensaire d'Antibes une série de 7 piqûres de novar, 2 fois la dose de 0,75 et 1 fois 0,90 le 9 mai, totalisant ainsi 3 gr. 90. Aucune réaction appréciable n'apparaît à la suite de ces injections qui font rapidement disparaître dysphagie et roséole. Huit jours après la dernière piqûre apparaît une éruption miliaire, rouge vif, très prurigineuse, d'abord localisée aux avant-bras, qui se généralisa en 3 semaines vers le mois de juin 1928, la malade vint consulter au Dispensaire Cazenave et elle entra salle Gibert au n° 22 le 19 juin 1928. A son entrée, l'examen révèle deux sortes de symptômes : une érythrodermie, un ictère.

Son érythrodermie. — D'abord miliaire, l'éruption devint bientôt papuleuse puis vésiculeuse ; la malade dit ne pas avoir observé de bulles, mais elle était œdématiée. L'œdème qui persiste actuellement assez important est de coloration vineuse. Cette éruption est extrêmement prurigineuse. Actuellement elle est en pleine desquamation et la peau s'en va en larges lambeaux, il ne semble pas y avoir de signes généraux : la température est normale, le pouls bat à 96 ; on était en présence d'un érythème arsenical vésiculo-œdémateux et desquamatif.

Son ictère. — On ne peut faire préciser la date d'apparition de cet ictère qui est une découverte d'examen ; il n'en est pas moins assez marqué : c'est un ictère généralisé, également appréciable sur les muqueuses ; les conjonctives sont ictériques ; la peau déjà érythrodermique a pris une coloration orangée ; la malade très constipée, n'a remarqué ce symptôme qu'il y a une dizaine de jours ; les urines sont rares, 500 cmc., très foncées ; les réactions de Gmellin et de Hay, sont + ; les recherches de l'albumine et du sucre sont négatives. Le foie est gros et dépasse le rebord costal de 4 travers de doigt ; la rate

est percutable et l'on peut aisément sentir le pôle inférieur à la palpation.

Comme troubles trophiques on a noté une chute des cheveux et des poils ; l'examen du système nerveux est normal ; l'examen gynécologique n'a montré aucune lésion génitale ; l'examen de la bouche et de la gorge n'ont rien montré de spécial sauf une rhinopharyngite banale ; la réaction de Hecht dans le sang est négative.

La malade, devant cet état sévère va être mise au traitement à l'hyposulfite de soude, et elle recevra tous les 2 jours une injection intraveineuse à doses progressivement croissantes 2, 4 6, 8, 10 cmc. jusqu'à 15 cmc. qui sera répétée plusieurs fois jusqu'à sa sortie 6 août ; elle recevra 1 gr. 50 d'extrait hépatique chaque jour jusqu'au 10 juillet, soit 20 jours. Le 24 juin on adjoindra à ce traitement, chaque jour 3 pilules d'Opobyl jusqu'au 9 juillet, soit 15 jours.

La malade est et restera apyrétique sauf quelques poussées fébriles à 38° le soir. Le 28 juin, 8 jours après le début du traitement, l'ictère est déjà moins foncé ; une cutiréaction au novar est négative ; tandis qu'une intradermoréaction de 1/10^e de cmc. de la seringue de Barthélemy est +. Le 17 juillet l'ictère est de moins en moins marqué. La réaction de Hecht dans le sang pratiquée deux fois à quinze jours d'intervalle est chaque fois négative. On reprend l'extrait hépatique à la dose de 1 gr. 50 par jour, jusqu'au 28 juillet, soit 11 jours. Le 27 juillet, on note une amélioration nette de l'ictère, les urines sont normales. Puis la malade s'achemina lentement vers la convalescence et sortit guérie sans aucune séquelle cutanée le 6 août 1931.

En résumé, il s'agit d'une malade, syphilitique secondaire, qui fit à la 7^e injection de sa 1^{re} série de 914, ayant totalisé 3 gr. 50, des accidents graves ayant consisté en une érythrodermie, et un ictère qui guérissent complètement et sans séquelle, après une hospitalisation de 1 mois 1/2 et une durée respective de 9 et de 6 semaines, grâce à 20 injections d'hyposulfite ayant totalisé 118 cmc. de la solution à 20 % soit 23 gr. de sel.

OBSERVATION II.

M... née B... Esther, 32 ans, n° 1374, vient consulter le 27 juillet 1929 pour céphalée depuis 2 mois et douleurs nocturnes dans les membres inférieurs depuis quelque temps. A l'examen on découvre des syphilides papuleuses typiques que la malade ignorait et une réaction de Hecht + + +, on apprend que le mari est en traitement depuis un an.

Pour prudence, devant cette syphilis secondaire, on commence le

traitement d'attaque par 2 piqûres de Quinby et la malade est mise au traitement simultané arsено-bismuthique ; elle recevra au cours des mois de juillet et août, le même jour, 1 piqûre de novar et 1 de Quinby. Mais ce traitement n'alla pas sans incident ; en effet nous avions affaire à une grande intolérante : le 13 août, une stomatite obligea de cesser le bismuth à la 7^e piqûre, ; le 29 août, huit jours après la 8^e injection de novar, 0,75, après un total de 4 gr. 50, on constatait l'apparition d'un érythème un peu diffus, commençant à se généraliser, accompagné surtout d'un prurit intense et de la sensation de bouffissure de la face, l'on arrêta par prudence le novar.

Le 31 août la bouffissure de la face est très nette, on prescrit à la malade 30 gouttes d'adrénaline et 3 cachets d'hyposulfite de soude de 0 gr. 50 chaque jour. Le 5 septembre, l'œdème a diminué, il reste cependant une dermite suintante et comme la malade a remarqué du sang dans les selles, elle entre le 6 septembre au lit n° 4 de la salle Gibert.

A son entrée on constate une érythrodermie avec un œdème généralisés ; l'œdème est surtout marqué au vagin et aux parties déclives, mais aussi à la face, infiltrant les paupières et aux extrémités, formant de véritables bulles. Cet érythème est suintant et prurigineux ; il s'accompagne de céphalée ; la malade n'a pas de température ; les urines sont rares 500 cmc., hautes en couleur et ne renferment ni sucre ni albumine. La malade pèse à son entrée 53 k. 300 chiffre qu'il est intéressant de retenir pour avoir une idée de l'étendue de l'œdème, quand il s'agira de suivre la courbe d'élimination urinaire et pour comparer avec le poids de la malade à sa sortie

On met la malade au traitement par l'hyposulfite. Elle recevra : par voie veineuse, tous les 3 jours, une dose faible progressivement croissante 1, 3, 4 cmc. et par voie buccale une dose quotidienne de 3 gr. en 6 cachets. Les résultats de ce traitement sont tels que la quantité d'urines, émise en 24 h. passe en 3 jours de 500 cmc. à 1800 cmc. et se maintiendra chaque jour au taux de 2 litres pendant tout son séjour à l'hôpital, elle perd au début 1 kgr. en 11 jours et son poids de 52 kgr. 300 passe six jours après à 51 kgr. 800; à sa sortie on eut l'impression d'assister à une véritable débâcle urinaire. En même temps la dermite s'améliore notablement et la malade sortira guérie le 23 septembre après 17 jours d'hospitalisation, avec une réaction de Hecht négative.

En résumé, il s'agit d'une malade, syphilitique secondaire, poly-intolérante, puisqu'une stomatite se déclara à la 7^e injection de Quinby, accident très sérieux qui durait encore 2 mois après, et que la malade présenta des signes d'intolérance au sirop de Gibert par la suite, qui fit après la 8^e injection de la 1^{re} série de son traitement

d'attaque une érythrodermie arsenicale avec prurit intense et œdème cutané marqué, qui guérit en 24 jours avec 3 injections d'hyposulfite, totalisant 8 cmc. soit 2 gr. de sel, et l'ingestion de 51 gr. de sel, n'ayant nécessité que 17 jours d'hospitalisation, car il est à noter que la malade put, pendant six jours, suivre chez elle, au début de son accident, un traitement par cachets d'hyposulfite qui l'améliora grandement.

La suite de cette observation est également fort intéressante. Trois semaines après on nota au dispensaire l'existence d'un certain degré de chair de poule, Keratose pileaire et l'on met la malade à un traitement suivi de 3 cachets de 0,50 d'hyposulfite par jour.

Vers la fin de décembre 1929, comme la malade présente une grosse acné pustuleuse avec folliculites subaiguës ayant comme points de départ des comédons sur la face, la nuque, le cou, les épaules et le dos, elle est mise, aux injections d'hyposulfite de soude bihebdomadaires ; elle reçut ainsi pendant les mois de janvier et février 1930, 12 injections intra-veineuses d'hyposulfite à doses croissantes 5,6 puis 10 cmc. qu'elle supporta parfaitement, totalisant ainsi 110 cmc. de solution soit 22 gr. de sel ; et l'on eut la satisfaction de la débarrasser de son acné, dernière séquelle de son érythrodermie.

OBSERVATION III.

A... Jean est un ouvrier de Puteaux de 51 ans dont voici l'histoire. Au mois de janvier 1928, le malade ressentit des troubles gastro-intestinaux accompagnés de douleurs dans le bas-ventre et de melœna qui l'amènèrent à consulter à l'hôpital de Boulogne où on lui découvrit une réaction de Wassermann + ; c'est alors que le malade, ancien colonial, se rappela avoir eu du paludisme et la vérole pour laquelle il fut traité par quelques pilules et des sirops. On le mit au traitement au novar. Après la 6^e piqûre le malade ressentit des démangeaisons accompagnées d'une éruption urticarienne ; à la 7^e, le malade se plaignit d'une forte température, 40°, avec diarrhée et vomissements, le 22 juin enfin, bien que l'on ait diminué la dose (0,45) et que le malade ait constaté l'amélioration de ses troubles gastro-intestinaux et l'arrêt de son melœna, la 8^e n'en fut pas moins suivie de fortes réactions. Le 12 juillet, le malade s'aperçoit que ses démangeaisons sont accompagnées d'éruption au niveau des mains, des cuisses, du cou et va consulter le 17 juillet à Saint-Louis où l'on constate une dermite maculo-papuleuse et déjà desquamante et où l'on donne un traitement d'hyposulfite par la bouche.

Devant une nouvelle poussée de dermite, le malade se décide à entrer salle Cazenave lit n° 9. A son entrée, le malade présente une éruption maculo-papuleuse croûteuse et desquamante, ayant les mêmes caractères et les mêmes localisations que précédemment, auxquels se sont surajoutés de larges placards, rouges, infiltrés, suintants ; des troubles gastro-intestinaux complètent ce tableau ; le malade est subfébrile 38° le soir. Les autres organes sont normaux, notamment le foie qui ne semble pas augmenté de volume ; la réaction de Hecht dans le sang est négative ; les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

Le malade est mis au régime lacto-végétarien et au traitement par l'Hyposulfite intra-veineux ; le malade reçoit 2 cmc. tous les 2 jours. Puis au bout de 6 jours, à cause d'une poussée de température à 38°9 dû à son état, on remplace les injections par des prises quotidiennes de 3 gr. d'hyposulfite par la bouche. Le 2 et le 3 août, le malade présenta du melœna pour lequel on lui donna 2 jours de suite, 2 ampoules d'Arrhémapectine. C'est le 19 août que l'on supprima l'hyposulfite, vu le fait que les œdèmes des membres inférieurs n'avaient aucune tendance à régresser et l'on constata une albuminurie de 1 gr. 25, une azotémie de 0 g. 26 par litre, une tension artérielle de 25/11 au Pachon. Le 21 août le malade faisait une nouvelle poussée de dermite sur les territoires déjà occupés et qui étaient en voie de desquamation ; de nouveaux placards suintants apparurent, présentant les mêmes caractères que les anciens. En même temps il faut signaler l'hyperkeratose survenue aux mains (face palmaire) et aux pieds (face plantaire)

Sous l'effet du régime la néphrite va s'améliorer ; l'albuminurie de 3 gr.50 le 1^{er} septembre descendra progressivement le 13 septembre à 0 gr. 58 par litre et 0,92 par 24 h. Enfin vers le 12 septembre, comme la dermite était guérie depuis quelques jours, on recommença le traitement anti-syphilitique par des injections de Quinby.

En résumé, voilà un syphilitique, intolérant dès le début à l'arsenic qui fit à la 8^e injection de novar des accidents graves ayant consisté en néphrite et érythrode mie qui ne dura que 2 mois grâce à 3 injections veineuses d'hyposulfite et 21 prises de 3 gr. de sel par la bouche, totalisant 6 cmc. intraveineux et *per os* 63 gr. de sel.

Cette observation a une suite fort intéressante ; le malade se fit traiter par le bismuth pendant les années 1928, 1929, et 1930 quand le 2 mars 1931 on lui injecta une ampoule d'acétylarsan. Cette seule piqûre détermina une grosse réaction d'intolérance : malaise, dermite. Le malade refit donc 3 ans après la première, une nouvelle poussée érythémateuse ; on le mit aux injections intraveineuses hebdomadaires d'hyposulfite, car le malade ne pouvait venir plus sou-

vent. Il reçut ainsi 5 injections totalisant 35 cmc. de solution ou 7 gr. de sel et le malade fut guéri complètement de sa dermite le 10 avril 1931. On reprit alors le traitement par le bismuth ; le 18 mai il fit une poussée de dermite après une injection de Quinby. Remis à l'hyposulfite, il reçut 3 injections hebdomadaires de 5,7 et 8 cmc. et fut guéri de sa troisième poussée en 3 semaines grâce à 20 cmc. de solution ou 4 gr. de sel.

Ainsi, voilà un malade qui, trois ans après une érythrodermie sévère au novar, guérie par l'hyposulfite, fait deux nouvelles récives, l'une à la suite d'une ampoule d'acétylsarsan, l'autre trois mois après avec une ampoule de quinby qui toutes ont guéri par l'hyposulfite.

OBSERVATION IV.

A... Mario est un chauffeur de taxi de 26 ans qui présenta le 20 décembre 1927 un chancre syphilitique typique du prépuce, datant de 3 semaines, accompagné d'une adénopathie inguinale droite ; l'ultra-microscope fut +. Le malade fut mis au traitement mixte arsénobismuthé et reçut en cinq semaines, 7 injections de novar totalisant 3 gr. 75. Cinq heures après la 7^e piqûre (0,75), répétée hebdomadairement pour la 3^e fois, le malade présente une éruption érythémateuse typique qui le décida à entrer salle Caze-nave le 17 février 1928 au lit n° 13.

A son entrée, on constate un érythème arsenical très rouge, squameux dans lequel on dissocie des éléments de lichen plan aigu surtout nets à la face postérieure des deux avant-bras. La température est normale, les urines sont plutôt rares 1000 cmc. et ne renferment ni sucre ni albumine ; la réaction de Gerhardt est négative. Cette érythrodermie étant très prurigineuse, le malade est mis à l'autohémothérapie qui ne donne aucun résultat ; puis l'on pratique une ponction lombaire qui agit souvent remarquablement dans les lichens plans aigus comme l'a montré Ravaut ; le prurit cessa en effet notablement ; on met le 21 février le malade, à jour passé aux injections veineuses d'hyposulfite à la dose de 10 cmc., puis pendant une semaine à partir du 27 février à la dose quotidienne de 3 cmc. pour revenir le 6 mars à la même dose à jour passé jusqu'à son départ, le 30 mars, l'érythrodermie s'est considérablement améliorée dès le début et elle était complètement guérie sans séquelle à sa sortie.

En résumé il s'agit d'un syphilitique primaire qui présenta, après avoir reçu 3 gr 75 de novar en 7 injections une érythrodermie qui

guérit en 1 mois 1/2 grâce à 22 injections intra-veineuses d'hypo-sulfite, totalisant 87 cmc. de solution soit 17 gr. de sel et uniquement grâce à ce traitement si l'on ne tient pas compte du fait que le malade reçut 1 gr. 50 de théobromine pendant 5 jours.

Cette observation a également une suite : Un mois après son départ, la réaction de Hecht était + faible, et l'on entreprend un traitement bismuthé ; le malade recevra 2 séries de Quinby jusqu'à la fin 1928. En 1929, un an et demi après la première érythrodermie, le malade recommence une série de Quinby quand 3 jours après la dernière piqûre, le malade présente une éruption presque généralisée. L'on constate le 13 mai, un érythème prurigineux et suintant avec quelques très fines vésicules purulentes au cou, on cesse le traitement et une prescription d'hyposulfite par la bouche arrête bientôt les accidents, quinze jours après le malade ne présente plus aucune lésion.

Puis survient dans l'histoire du malade un repos d'un mois jusqu'au 27 juin ; la réaction de Hecht est négative et le malade reçoit 0,10 d'Arqueritol ; 48 h. après, le malade présente une érythrodermie qui nécessite son hospitalisation. Il entra donc salle Cazenave le 2 juillet 1929, lit n° 14, et l'on constata une érythrodermie hydrargyrique généralisée avec des placards rouges infiltrés, suintants par endroits, desquamants à d'autres. Le Dr Ravaut fit noter la réflexion suivante : « L'hydrargyre a probablement été le coup de pouce qui a fait reparaitre l'intoxication bismuthique antérieure ». Le malade fut mis exclusivement au traitement par l'hypo-sulfite par voie veineuse : injection quotidienne à dose progressivement croissante, 3, 5, etc. jusqu'à 15 cmc. plusieurs fois répété ; par la bouche prise quotidienne de 2 gr. de sel, sauf vers le milieu de son hospitalisation où il y eut une interruption de 4 jours pendant lesquels il fut remplacé par la dose quotidienne de 1 gr. 50 de théobromine, sur la constatation d'une augmentation de poids de 1 kgr. 100 et d'une élimination urinaire insuffisante 1000 cmc. ; la théobromine n'amena pas d'ailleurs une diurèse plus considérable que l'hypo-sulfite. Le malade sortit 24 jours après, avec une réaction de Hecht faible, complètement guéri de cette érythrodermie hydrargyrique grâce à l'injection de 205 cmc. de solution soit 41 gr. de sel et à l'ingestion de 28 gr. d'hypo-sulfite. On le revit le 19 août au dispensaire où l'on constata le bon état de ses téguments et on le mit en surveillance sans traitement.

Il n'était cependant pas au bout de ses peines, car le 27 février 1930, sur la constatation d'une réaction de Hecht ++, le malade reçut une injection intramusculaire simultanée de Quinby et d'acétylarsan. Il n'en fallut pas plus. Le 1^{er} mars le malade présente un érythème sur les bras et la face, très prurigineux, et qui se mit bien-

tôt à suinter en même temps qu'il se généralisait. Malheureusement on ne put faire les examens nécessaires pour attribuer à chacun des médicaments la part qui lui revenait dans la genèse de cet accident, le malade ayant déjà manifesté un an auparavant une intolérance au bismuth, et deux ans et demi auparavant une intolérance à l'arsenic sous forme de novar, qui toutes deux avaient amené une érythrodermie. Il est probable que le malade sensibilisé par la première dermatite au novar, aurait fait des accidents cutanés avec n'importe quel médicament même le plus banal. Il fut mis au traitement par l'hyposulfite et reçut au cours des mois de mars et avril 1930 14 injections intraveineuses au Dispensaire, c'est-à-dire, en traitement ambulatoire, totalisant ainsi 220 cmc. de solution, soit 45 gr. de sel, et il guérit parfaitement de son quatrième accident cutané.

Puis comme il était nécessaire de désensibiliser le malade avant d'entreprendre un nouveau traitement, comme sa réaction de Wassermann était négative en juillet 1930, on recommença une nouvelle série d'hyposulfite. Il reçut au cours du mois de septembre 8 injections hebdomadaires totalisant 125 cmc. de solution, soit 25 gr. de sel, ce qui permit au malade de recevoir en décembre 1930 et janvier 1931 sans inconvénient une série de Quinby.

Le 2 février, le malade reçut une injection d'acétylarsan à la suite de laquelle il fit de nouveau une cinquième éruption généralisée ; 3 injections de 10 cmc. d'hyposulfite firent tout rentrer dans l'ordre.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue, d'abord pour les bons résultats de la méthode, elle montre en effet comment l'hyposulfite réussit cinq fois à faire rétrocéder cinq érythrodermies dont la première à type de dermite lichénoïde avec des éléments isolés de lichen plan aigu arsenical fut la plus grave et ceci sans aucune séquelle ; et en somme à sauver la vie du malade, car c'est un peu banal record de totaliser 5 érythrodermies en 4 ans ; ensuite pour les réflexions qu'elle nous suggère : elle montre ce que nous avons déjà dit que l'arsenic avait le pouvoir de sensibiliser le malade, non seulement au médicament qui avait provoqué l'érythrodermie, mais encore à tous les autres arsenicaux et même à bien d'autres produits qui n'avaient aucun rapport chimique avec l'arsenic. « L'arsenic a polysensibilisé l'individu » (Gougerot). De plus cette sensibilité à l'arsenic est définitive ; en effet dans notre observation, le malade refit à deux reprises, 2 ans 1/2 et 4 ans après la première érythrodermie au novar, une nouvelle dermite à la suite d'une seule injection d'acétylarsan, tandis que l'on put reprendre le Quinby, après que le malade eut présenté sa dermite bismuthique ; nous ne pouvons mieux faire que rappeler la formule schématique de Gougerot. « La sensibilisation à l'arsenic est générale, définitive, tandis

que la sensibilisation au bismuth est dissociée, momentanée, n'est pas durable ». Ce malade représente un type de polyintolérants à tous les antisypilitiques ; il fit 3 érythrodermies arsenicales, une érythrodermie mercurielle, une érythrodermie bismuthique.

Enfin la série d'hyposulfite que l'on fit au malade pour le désensibiliser eut un heureux effet, puisqu'elle permit de recommencer sans aucun danger plusieurs séries de Quinby, à l'égard duquel il avait présenté une grave intolérance cutanée et à négativer une réaction de Hecht ++.

Cette observation a successivement utilisé tous les types de traitement par l'hyposulfite puisque nous l'avons vu employé par la bouche en traitement ambulatoire et de façon habituelle dans ses diverses indications.

OBSERVATION V.

B... consulte son médecin en janvier 1929 pour de vagues troubles, éblouissements, vertiges, douleurs dans les jambes ; il ne présente ni albuminurie, ni hypertension. On constate une abolition des réflexes achilléens ; 2 réactions de B.-W. dans le sang sont négatives ; le résultat d'une P. L. est resté douteux car le malade ignore la réponse du laboratoire au sujet de la réaction de Vernes qui fut seule pratiquée. L'anamnèse ne révèle aucun antécédent. Malgré un examen clinique complet qui resta négatif au point de vue de l'affirmation d'une syphilis ancienne, sur ces quelques signes de présomption, on entreprend un traitement d'épreuve.

C'est ainsi que le malade reçoit en février 1930 10 injections de cyanure ; 10 injections de Quinby et 10 d'acétylarsan dans les mois qui suivirent ; comme le traitement améliora considérablement le malade, on continua et le malade reçut en juin 1930 : 10 injections de cyanure, 10 de solmuth et quelques piqûres d'acétylarsan bihebdomadaires qui ne furent pas bien supportées : en effet, la 2^e injection donne au malade des crevasses aux mains ; à la 3^e piqûre, dans les premiers jours de septembre survint une éruption généralisée.

Au début, il s'agissait d'une érythrodermie généralisée suintante et très prurigineuse, avec un œdème cutané important, mais actuellement 23 septembre 1930, date de l'entrée du malade à la salle Cazenave, lit n° 18, les œdèmes ont disparu ; cependant l'on peut très bien encore se rendre compte de la gravité de l'érythrodermie devant le tableau que nous présente le malade : les téguments sont encore très érythémateux et le siège d'une desquamation généralisée et d'un prurit marqué. L'examen somatique n'a pas montré d'autres stig-

mates de syphilis qu'une faiblesse marquée des réflexes achilléens qui existent néanmoins ; il faut noter que la malade dit avoir ressenti, du fait de son traitement, une grosse amélioration ; les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

Pendant les 15 jours de son hospitalisation, le malade fut mis uniquement au traitement de l'hyposulfite de soude ; il reçut sept injections intraveineuses à jour passé, et à la dose de 10 puis 15 et rapidement 20 cmc. Bien que ce malade n'ait été traité que pendant 15 jours, il guérit sans séquelle d'une érythrodermie fort grave qui dura en tout cinq semaines grâce à 7 injections d'hyposulfite ayant totalisé 100 cmc de solution soit 20 gr. de sel.

Nous allons maintenant citer une observation qui a été suivie par M. le professeur agrégé Jausion dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce. Nous prions M. le professeur Jausion de vouloir bien accepter nos vifs remerciements pour nous avoir prêté cette observation et nous avoir permis de la publier.

OBSERVATION VI.

Le sapeur-pompier T... Armand, âgé de 22 ans, présente le 20 juin 1930 un accident primitif du frein avec une adénopathie typique dans l'aîne gauche ; l'ultramicroscopie est + ; les réactions de fixation de Bordet-Gengon selon la technique de Wassermann (sérum chauffé) et de Jacobsthal (sérum chauffé) sont toutes deux fortement positives.

Le malade recevra au cours du mois de juillet une série de 10 injections de novar jusqu'à 0,90 répété 3 fois, totalisant 4 gr. 95. Le 19 août 1930, le malade entre de nouveau dans le service de Dermatologie avec une érythrodermie généralisée : le malade présente une éruption rouge, suintante, très prurigineuse, la peau est œdémateuse, infiltrée ; les urines rares, ne renferment ni sucre, ni albumine, l'azotémie est normale 0 gr. 28. Du 25 août au 4 octobre, le malade recevra dans un but de recherches des injections de clasovaccins anti-strepto et anti-staphylococciques, selon la technique du Prof. Jausion qui n'amélioreront en rien ce tableau sévère. Le 29 septembre les réactions de Wassermann et de Jacobsthal sont toutes deux négatives. C'est alors que l'on met le malade au traitement suivant ; il recevra 2 fois par semaine une injection de 5 cmc.

d'hyposulfite de soude et une réinjection de son propre sang selon la technique de l'Autohémothérapie. Peu à peu les lésions de la peau s'améliorent ; un mois après le malade était complètement guéri, et rejoignait sa formation le 7 novembre 1930.

Ainsi voilà une érythrodermie grave qui ne rétrocéda que du jour où l'on institua le traitement à l'hyposulfite de soude, et qui guérit en un mois grâce à 14 injections d'hyposulfite, totalisant 70 cmc. de solution soit 14 gr. de sel.

Voici maintenant 3 observations d'érythrodermies guéries par l'hyposulfite en traitement ambulatoire ; nous ferons simplement remarquer l'avantage de ce procédé qui ne nécessite ni hospitalisation ni interruption de travail.

OBSERVATION VII.

R... Lucie, 32 ans, est adressée au Dispensaire, les 15 janvier 1931 pour une sérologie positive, découverte d'examen. Mise au traitement mixte arséno-bismuthé simultané, elle reçoit une première série de curalues et 10 injections de novar, totalisant 6. gr 50. Le 15 mai, après un mois et demi de repos, sa réaction de B.-W. est négative, et elle le restera toujours par la suite. Elle commence la 2^e série analogue à la première de son traitement d'attaque, et reçoit 3 injections de novar totalisant 1 gr 35 quand, 8 jours après la dernière piqûre 0, 60, la malade présente des lésions érythémato-papuleuses sur les bras et les jambes, assez prurigineuses; elle n'avait cependant jamais présenté de prurit aux injections précédentes. Plus tard les lésions suinteront et desquamèrent. La malade est mise le 1^{er} juin, 4 jours après le début, au traitement ambulatoire par des injections intra-veineuses bi-hebdomadaires d'hyposulfite ; à peine a-t-elle eu le temps de recevoir 3 injections d'hyposulfite 5, 8 et 10 cmc. que le 15 juin apparaît un ictère ; on continua le traitement par l'hyposulfite.

Voici encore un cas d'érythrodermie accompagné d'ictère, double manifestation simultanée du même processus de toxicité des sels arsenicaux pour le foie et le système cutané.; cette malade guérit complètement de son érythrodermie en 40 jours, de son ictère en 23 jours grâce à 10 injections d'hyposulfite totalisant 125 cmc. de solution, soit 25 gr. de sel et ceci au Dispensaire, en traitement ambulatoire. Par la suite on reprit le traitement bismuthé seul et

deux mois et demi après on recommença des injections d'acétylarsan que la malade supporta sans incident.

OBSERVATION VIII.

J... Fernande, 24 ans, présenta en juin 1917 un chancre à la vulve, accompagné d'une roséole et fut traitée en ville. De 1917 à 1921, elle reçut ainsi chaque année 2 séries d'huile grise. Elle vient pour la première fois au Dispensaire le 11 juillet 1922 ; sa réaction de B. W. est ++ ; mise au traitement mixte simultané arsено-bismuthé, elle suit son traitement d'attaque régulièrement et reçoit chaque année de 1922 à 1930 des séries de Quinby, de novar, d'acétylarsan et d'huile grise ; on constata en 1930 l'intégrité de tous ses vicères : foie, cœur, système nerveux, les muqueuses et la peau sont normales ; la réaction de Hecht régulièrement contrôlée 2 fois par an est négative depuis six ans.

Au début de 1931, comme la malade se trouve enceinte de 3 mois $\frac{1}{2}$ elle est remise par prudence à un traitement simultané arsено-bismuthé ; elle reçoit en janvier et février 1931, 6 injections de quinby et 5 injections de novar totalisant 1 gr. 80 ; puis elle disparaît un mois et demi. Fin mars, elle revient et reçoit 0,30 de novar. Le 5 avril, elle présente une éruption cutanée érythémateuse. Etant donné l'urgence du traitement chez cette femme enceinte, on continuera le novar à petites doses en le dissolvant chaque fois dans 10 cmc. d'hyposulfite. Chaque semaine, la malade recevra donc au cours du mois d'avril 0,30 de novar. Fin avril, on constate le bon état de ses téguments et comme l'éruption est en voie d'atténuation, la malade recevra au cours du mois de mai 3 injections de 0,45 dissous dans 10 cmc. d'hyposulfite.

Il faut noter ce fait que la malade supporta bien le novar, et guérit de son éruption, bien que l'on n'ait pas supprimé le médicament ; nous l'attribuons à la quantité double d'hyposulfite dans laquelle on le dissolvait et nous indiquons ce procédé très simple pour faire tolérer l'arsénobenzène quand son emploi est indispensable.

OBSERVATION IX.

R... Paul, 43 ans, présente en novembre 1929 des syphilides psoriasiformes datant de 1 mois sans plaques muqueuses ni adénopathie suspecte ; cependant on voit encore un chancre du sillon en voie de

cicatrisation, accompagné d'une adénopathie inguinale de type syphilitique ; la réaction de B.-W. est + ; les urines sont normales ; tous les autres viscères foie et cœur sont normaux. Mis au traitement simultané arsено-bismuthé, il reçoit au cours des mois de novembre et décembre 1929 une série de 10 piqûres totalisant 6 gr. de novar. Après un repos d'un mois, sa réaction de Hecht étant + faible, on entreprend la deuxième série de son traitement d'attaque. Il reçoit au cours de février et mars 1930, 8 injections totalisant 4 gr. 50 de novar. Les jours qui ont suivi la dernière injection 0 gr. 75, le malade présenta dans les premiers jours d'avril une éruption érythémato-squameuse sur tout le corps. On supprime le novar ; le 5 avril, on note de fortes démangeaisons et du suintement. Le malade est mis au traitement par des injections bi-hebdomadaires d'hyposulfite ; il recevra ainsi au Dispensaire au cours des mois d'avril, mai et juin, 19 injections de 5 cmc. totalisant 95 cmc. de solution soit 19 gr. de sel et guérit sans aucune séquelle. Le temps peut sembler long ; il est dû, pensons-nous aux petites doses employées et au fait que le malade, subissant sa série en traitement ambulatoire ne se souciait aucunement d'arrêter un traitement qui n'interrompait pas sa vie ordinaire. Immédiatement après, le malade fut mis sans aucun incident à une cure bismuthique intensive, malgré une réaction de Hecht négative.

Tantôt on peut combiner les deux procédés et donner à la fois l'hyposulfite par voie buccale et par voie veineuse.

OBSERVATION X.

L... Marie, n° 1365, âgée de 28 ans, est adressée au Dispensaire Cazenave parce qu'elle a fait en 3 ans de mariage, 4 fausses couches : deux à 3 mois, puis deux à 5 mois ; l'examen est complètement négatif et la malade n'a aucun souvenir d'accidents cutanés ou muqueux ; les réactions de Vernes et de Hecht sont négatives, la réaction de Desmoulières est ++. Son médecin nous l'envoie pour faire un traitement d'épreuve par le bismuth et l'arsenic ; elle reçoit donc au cours des mois d'avril, mai et juin, une série de 10 injections de Quinby et 10 de novar sans dépasser 0,75 totalisant ainsi 6 gr. 85. Le 28 juillet 1927, la réactivation s'étant sans doute faite, la réaction de Hecht est ++, le Wassermann est + faible. La malade fait une deuxième série de traitement mixte arsenobismuthé au cours des mois d'août, septembre et octobre totalisant 6 gr.15 de novar en 10 pi-

gûres, quand le 22 novembre, on arrête le novar sur la constatation d'une éruption purpurique aux membres inférieurs tout en continuant le Quinby pour arriver à 13 injections. Le 24 janvier 1928 la réaction de Hecht est négative. Pendant l'année 1928, la malade ne recevra que du bismuth ; vers le milieu de l'année, on constate qu'elle est enceinte, et comme la réaction de Hecht se trouve être de nouveau ++ le 27 septembre, le traitement va être intensifié ; la malade reçoit des séries successives de Quinby et d'acétylarsan ; la malade mettra au monde dans le début du mois de mai 1930 un enfant normalement constitué.

Prudemment, malgré cet excellent résultat au bout de 2 ans de traitement, chez cette malade qui avait fait auparavant 4 fausses couches en 3 ans, la jeune maman revient se mettre au traitement, elle reçoit au cours des mois de juin et juillet 9 injections bi-hebdomadaires d'acétylarsan, quand le 20 juillet 1929, elle voit apparaître un fin piqueté rouge, assez prurigineux sur les avant-bras, qui gagnera bientôt les membres supérieurs et le thorax, si bien qu'elle entre le 25 juillet 1929 salle Gibert au lit n° 26.

À son entrée la malade présente, disséminées sur le corps, de grandes plaques érythémateuses et papuleuses, sur une peau œdématisée ; ces placards sont suintants et très prurigineux, entourés de peau saine. L'examen général ne relève rien de notable ; tous les viscères semblent normaux notamment le foie et la rate qui ne sont pas augmentés de volume ; les urines sont rares 650 cmc. et ne renferment ni sucre ni albumine ; la réaction de Hecht est + faible. La malade est mise à un traitement double à l'hyposulfite de soude, car elle recevra, par voie veineuse, à jour passé, une injection de la solution à 20 % à dose croissante 5, 7, 10 et 15 cmc. par voie buccale, chaque jour 2 gr. de sel en 4 cachets pendant 11 jours.

En même temps pour cette oligurie, la malade prendra pendant toute la durée de son hospitalisation 1 gr. 50 de théobromine par jour, 28 jours de rang, qui aideront l'élimination de l'œdème cutané. Comme le prurit ne cédait pas, on essaya de remplacer les injections d'hyposulfite par l'autohémothérapie, sans aucun résultat. Le 10 août on redonnera par la bouche à la dose quotidienne de 2 gr., jusqu'au départ de la malade, 2 septembre, l'hyposulfite qui avait été interrompu 3 jours.

L'érythrodermie rétrocéda peu à peu, elle était insignifiante huit jours avant la sortie et complètement guérie au départ de la malade après une hospitalisation de 5 semaines.

En résumé, voilà une malade qui, venue consulter parce qu'elle ne pouvait mener à bien aucune grossesse (4 fausses couches en 3 ans de mariage) fut soumise pendant 2 ans à un traitement d'épreuve

mixte arsenico-bismuthé, et mit au monde un enfant bien constitué ; au milieu d'une série d'acétylarsan, elle fit une érythrodermie dont elle guérit en 5 semaines après échec de l'autohémothérapie par l'absorption de 172 gr. d'hyposulfite et 4 injections d'hyposulfite, totalisant 37 cmc. de solution ou 8 gr. de sel.

Quelquefois les malades sont traités par l'hyposulfite par voie buccale et les résultats sont excellents.

OBSERVATION XI.

D... née N... n° 762, 53 ans, est traitée depuis quelques mois pour aortite au dispensaire où elle reçoit des injections simultanées de novar et de bismuth ; sa réaction de Hecht est +++ dans le sang. Au cours d'un traitement arsenical, après avoir reçu la dose de 0,75, la malade fit des accidents cutanés, rougeurs purigineuses qui la décidèrent à entrer à la salle Gibert, lit n° 10, le 31 août 1926.

A son entrée, on constate un érythème novarsenical généralisé : rougeur, suintement, œdème, prurit, les urines ne renferment ni sucre, ni albumine, elle est mise le 1^{er} septembre au traitement par l'hyposulfite de soude et prendra pendant 5 jours consécutifs, 2 gr. de sel en cachets de 0,50 jusqu'au 6 septembre, date à laquelle, sur la constatation d'un foie un peu gros, non douloureux, sans aucun autre signe clinique (pas de subictère conjonctival) ni biologique (réaction de Gmelin et de Hay négatives), on alternera pendant 1 mois la même dose d'hyposulfite par la bouche et 0,05 de calomel, ceci jusqu'à son départ 21 septembre ; en même temps pour calmer le prurit très pénible et permettre à la malade de dormir, elle recevra 0,05 puis 0,10 de gardenal ; pour faciliter une diurèse insuffisante (500 cmc.), on lui donnera du 8 au 12 septembre, 1 gr. 50 de théobromine par jour : la quantité d'urines remontera à 1000 cmc.

Le 16 septembre, on constate que l'érythème a laissé après lui une keratodermie légère que des bains de permanganate feront bientôt disparaître, et la malade partira le 22 septembre après une hospitalisation de 23 jours, guérie sans séquelle de son érythrodermie par l'absorption de 24 gr. d'hyposulfite de soude en cachets.

D'autres érythrodermies peuvent se produire avec le bismuth-le mercure, l'or même, que de nombreux auteurs ont signalées. Nous ne voulons pas refaire pour ces deux premiers médicaments, la même étude que pour les érythrodermies arsenicales ; nous croyons que toutes ces dermatites sont des réactions d'in, tolérance et d'intoxication ; rappelons que Gougerot avec Blamoutier en ont démontré l'analogie.

Après les érythrodermies hydrargyriques, on a également vu des séquelles persister longtemps ou même définitivement, consistant en mélanodermie ou pigmentation réticulée toxique (Gougerot, Blum et Bralez) et en kératodermie verruqueuse (Philip). Nous ferons simplement remarquer que l'observation que nous rapportons a parfaitement guéri sans aucune séquelle en 15 jours, grâce à l'hyposulfite de soude.

OBSERVATION I.

Th... née B... n° 1004, 36 ans, est traitée à Lariboisière par des injections d'huile grise pour une surdité totale et bilatérale depuis 9 ans, et une baisse brusque de la vue depuis 6 mois.

Quant elle vint consulter à Saint-Louis, elle présentait une éruption généralisée à tout le corps mais qui a débuté en plein traitement mercuriel par les avant-bras, puis a gagné les bras qui se sont couverts de placards rouges suintants. Devant le prurit intense qui l'empêche de dormir depuis plus d'un mois, la malade se décide à entrer à la salle Gibert, lit n° 10, le 24 novembre 1927.

A son entrée on est en présence d'une érythrodermie généralisée, rougeur, suintement, prurit qui est particulièrement marqué chez cette malade, dont l'accident cutané est au stade de desquamation. La température est normale ; les recherches de l'albuminurie et du sucre dans les urines sont négatives. On relève parmi les antécédents héréditaires, un père vraisemblablement syphilitique, bien que la malade ne présente que des symptômes très discrets d'hérédo-spécificité, quelques dents sont mal rangées ; certaines ont le type de la microdontie avec irrégularités du tranchant ; son mari était un syphilitique avéré et avoué, insuffisamment traité d'ailleurs ; la malade a fait une fausse couche involontaire.

Durant les 13 jours de son hospitalisation, la malade reçut chaque jour 3 gr. d'hyposulfite par la bouche et avec ce seul traitement fut

complètement guérie de son érythrodermie et du prurit très pénible qui l'accompagnait, alors qu'il y avait un mois et demi qu'elle portait, sans traitement il est vrai, des lésions cutanées qui l'empêchaient de dormir.

En résumé, il s'agit d'une malade qui fit une érythrodermie mercurielle très prurigineuse qui durait depuis plus d'un mois et qui guérit en 17 jours par l'absorption de 39 gr. d'hyposulfite par la bouche.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT DES ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES PAR L'HYPOSULFITE DE SOUDE

Nous avons vu précédemment combien est grande l'importance des phénomènes de choc dans les accidents de l'arsénothérapie ; mais pour l'explication des ictères parathérapeutiques, toute autre est leur pathogénie.

La première théorie en date est celle de l'intoxication arsenicale ; c'est « intoxication médicamenteuse » qu'il faut dire aujourd'hui, puisque l'ictère parathérapeutique peut s'observer au cours des cures bismuthiques ou mercurielles, plus rarement, il est vrai. Parmi les constituants des arsénobenzènes, c'est presque toujours l'arsenic qui est accusé ; il faudrait également tenir compte de la toxicité du groupement benzénique dont d'autres dérivés sont ictérogènes : trinitrophénol, toluène. A l'arsénoxyde ont surtout été attribuées les accidents nerveux (Queyrat) ; en ce qui concerne les ictères, seuls un petit nombre de cas précoces ont pu être attribués au choc anaphylactique.

Les nombreuses publications consacrées ces derniers temps aux ictères survenant au cours du traitement arsenical montrent que l'accord est loin d'être unanime sur la pathogénie et surtout sur la conduite thérapeutique en présence de ces accidents.

C'est l'intoxication hépatique qui a été tout naturellement mise en cause, car d'après une notion classique, l'arsenic est un poison électif du foie. En effet il s'agit bien habituellement d'ictère « d'origine hépatique » ; l'intoxication du globule rouge semble ne devoir être qu'exceptionnellement invoqué ; il s'agit donc d'une action nocive du médicament sur la cellule hépatique ; le mot de Gaucher : « on vise le microbe et l'on tue la cellule » résume cette théorie qui repose sur une série d'arguments

d'ordre étiologique, anatomique, clinique et thérapeutique qui sont bien connus et qu'il serait oiseux d'exposer ici.

Presque tous les auteurs sont d'accord pour incriminer les tares hépatiques antérieures et notamment le rôle primordial de l'insuffisance hépatique dans la genèse de l'ictère et des autres accidents hépatiques : purpura, tendance hémorragipare, hémophilie, hémogénie, dont la constatation ou l'apparition doivent commander l'abstention ou l'arrêt du traitement arsenical. Notre maître Ravaut s'est élevé véhémentement et à plusieurs reprises, à la Société de Dermatologie contre la continuation du traitement arsenical dans les ictères sous peine de les voir évoluer vers l'ictère grave avec ses manifestations impressionnantes et son évolution fatale, et a convaincu l'opinion de la nécessité de cette suppression par les catastrophes observées par lui dans son service, et par d'autres auteurs, qui n'avaient pas dans les premiers temps du médicament observé cette ligne de conduite.

Rappelons que l'hyposulfite de soude semble avoir une action certaine, sinon directement sur le foie, du moins par un mécanisme indirect très simple qui relève d'une propriété générale de ce corps qui est de favoriser l'élimination des toxiques et principalement des métaux lourds par la bile (Caujolle), et par l'urine (Lebduska). Ainsi il protège la cellule hépatique.

L'action de l'hyposulfite sur l'élimination biliaire est très importante et explique le grand intérêt de son emploi depuis que Babalian a insisté sur la fréquence des rétentions biliaires latentes chez les syphilitiques. Cet auteur a montré que les injections de novarsénobenzol produisent presque à coup sûr une rétention biliaire légère par perturbation hépatique insignifiante, « rétention biliaire toxique précoce, qui peut dans quelques cas, rares il est vrai, aboutir à l'ictère ». Cette rétention se rencontre également dans deux tiers des cas à la période primaire ; elle est à peu près constante (92 %) pendant la roséole, période d'hyperfonctionnement hépatique ; elle se voit encore dans 82 % des cas à la période secundo-tertiaire, période de déficit hépatique fréquent. L'hyposulfite, éliminant la bile, évite ainsi à la cellule hépatique la lésion qui résulterait de l'action prolongée de l'arsenic abondant dans la bile en rétention, qui, normalement, comme l'ont montré Obregia et Carniol, est

une importante voie d'excrétion du médicament. Filliol constate que l'ictère thérapeutique n'est qu'une exagération de ces troubles qui peuvent survenir en dehors de tout traitement.

L'hyposulfite peut donc être considéré comme un stimulant des fonctions éliminatrices ; d'autre part, il protège le foie contre l'action nocive des arsenicaux complexes. Lewin interrogeant le fonctionnement hépatique par l'examen de la tension superficielle des urines, a constaté que l'adjonction d'hyposulfite au traitement par le novar diminue considérablement le nombre des cas où celui-ci agit défavorablement sur le foie. Un autre auteur, le Japonais Kurodra a étudié l'action de l'hyposulfite sur la fonction du foie en cas d'intoxication arsenicale en mesurant cliniquement et expérimentalement la tension superficielle de l'urine : 1° La tension superficielle de l'urine normale de l'homme et des animaux (lapin) est entre 7, 13 mgr. et 7,54 mgr.; au-dessous de 7,1 mgr., c'est déjà pathologique, ce que l'on trouve d'ordinaire dans la cholurie ; 2° après l'injection de salvarsan, la tension est diminuée de 55 % chez l'homme et de 78,5 % chez les animaux ; 3° si l'on injecte par voie veineuse, 30 minutes avant la piqûre arsenicale, de l'hyposulfite, la tension ne diminue que de 35 % chez l'homme et de 69,2 chez les animaux ; 4° dans dix cas d'exanthème arsenical et d'ictère, l'auteur a noté une diminution très marquée de la tension superficielle d'urine, diminution qui, après injection intraveineuse d'hyposulfite, a régressé parallèlement à l'état général ; 5° la diminution de la tension superficielle d'urine après l'injection de salvarsan, mais surtout au cours de l'exanthème arsenical est une action toxique du salvarsan sur les cellules hépatiques ; il s'agit de cholalurie. L'intoxication arsenicale est due à un dysfonctionnement du foie ; 6° on peut par conséquent admettre que l'hyposulfite écarte dans une certaine mesure le trouble de la fonction hépatique. Le foie est le lieu où se produit la désintoxication et la neutralisation de l'arsenic par l'hyposulfite de soude.

Rappelons que Lœper et ses collaborateurs ont montré que le trouble du métabolisme du soufre dans les cirrhoses consistait en un déséquilibre des oxydo-réductions qui portait surtout sur la diminution du soufre oxydé : l'hyposulfite, en apportant du soufre réducteur avide d'oxygène a tendance dans les ictères

à rétablir à un rapport normal le déséquilibre du métabolisme.

Voici quelques observations inédites, volontairement très succinctes, d'ictères observés dans le service.

OBSERVATION I.

D... née H... Françoise, âgée de 23 ans, n° 1627, vient consulter pour la première fois le 2 juin 1930 ; elle est en traitement à Saint-Cloud depuis huit mois par des injections intramusculaires pour des lésions des jambes et une réaction de Hecht qui a été à trois reprises +++ . Actuellement rien de visible, la réaction de Hecht faite dans le service est +++ ; le mari a un B.-W. négatif. Mise au traitement arseno-bismuthé, la malade reçoit une première série de 11 piqûres de novar totalisant 6 gr. 20 au cours des mois de septembre et d'octobre ; après un mois de repos, la réaction de Hecht est ++, une deuxième série de 10 piqûres de novar totalisant 5 gr. 60 au cours des mois de décembre 1930 et janvier 1931. Après un nouveau mois de repos, la réaction de Hecht étant négative, on a à peine entrepris la 3^e série de son traitement d'attaque, la malade a juste le temps de recevoir 4 injections de novar (0,15 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,50) dans le mois de mars qu'apparaît un ictère, 4 jours après la dernière piqûre, le 2 avril 1931 ; et elle se décide à entrer salle Gibert lit n° 26, le 7 avril 1931.

A son entrée la malade est nettement ictérique ; elle présente des troubles digestifs, une langue saburrale, elle n'a pas de température ; les urines sont fortement colorées alors que les selles sont blanchâtres, mastic ; la rate est perceptible sur 3 travers de doigt ; le foie est gros, sensible ; l'azotémie est de 0 gr. 35 par litre ; les urines ne renferment ni sucre ni albumine mais des pigments et des sels biliaires en abondance ; la réaction de Hecht est + faible. La malade va recevoir pour tout traitement pendant son mois d'hospitalisation : 10 injections intraveineuses d'hyposulfite, à jour passé, progressivement 3, 5, 8, 10, 15, 20 cmc. répété plusieurs fois, totalisant ainsi 129 cmc. de solution ou 25 gr. de sel, et 10 jours de suite une ampoule d'Hépatrol, ceci renouvelé à deux reprises, espacées de 2 jours de repos. Dès le 30 avril, l'ictère a complètement disparu, les selles sont colorées, les urines sont normales, la rate est normale, le foie reste un peu gros.

En résumé, il s'agit d'une malade qui fit après la 4^e injection de sa III^e série de novar un ictère caractérisé qui guérit grâce à 10 injections veineuses d'hyposulfite en moins d'un mois sans aucun traitement spécifique surajouté.

Signalons le fait suivant : le mari de cette femme, fit en même temps qu'elle un ictère para-arsenical et fut hospitalisé salle Cazenave pendant le même temps qu'elle à la salle Gibert. Cette observation peut soulever toutes les hypothèses et réouvrir la discussion toujours en suspens de l'existence de races de tréponèmes de sensibilité différente au médicament, à moins que, de même que Gougerot qui a observé une érythrodermie exfoliante conjugale, l'on ne doive ici accuser la mauvaise hygiène ayant lésé le foie des conjoints ; l'on se rappelle une observation analogue de Levaditi et Marie, (origine, manifestations et évolution à peu près identiques chez les deux époux). Voici l'observation du mari.

OBSERVATION II.

D... Paul, 30 ans, vient pour la première fois le 4 septembre 1930 car sa femme a eu 3 réactions de Hecht +++ dans le sang et est traitée depuis un an à Saint-Cloud. Lui-même n'a jamais observé aucun accident cutané ou muqueux. Il présente des ganglions épitrochléens à gauche, pas de ganglions rétro-occipitaux, des petits ganglions banaux dans l'aîne droite. Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux, les autres appareils sont normaux. Le ménage a eu 2 enfants mort-nés à l'âge de 7 mois. Enfin à six reprises différentes, le Wassermann dans le sang a été négatif. Ici la réaction de Hecht, le 4 septembre est encore négative.. Néanmoins pour plus de sûreté on le met au traitement simultané arseno-bismuthique, et il reçoit : une première série de 10 piqûres au cours des mois de septembre et octobre 1930, totalisant 6 gr. de novar ; une deuxième série au début de laquelle la réaction de Hecht est négative, pendant les mois de décembre et janvier 1931 totalisant 6 gr. en 10 piqûres de novar. Un mois après la dernière injection, qui date du 2 février 1931, apparaît un ictère avec douleurs abdominales et matières décolorées et le malade entre le 3 mars 1931 à la salle Cazenave lit n° 28.

On est en présence d'un ictère franc, net avec hypercoloration des urines dans lesquelles on ne trouve ni sucre ni albumine et décoloration des matières fécales. La rate est percutable, le foie n'est pas douloureux ; la température est à 37°4 le soir et ne montera jamais plus haut ; les urines sont rares 500 cmc. et se maintiendront à ce

taux le 6 premiers jours de son entrée ; la réaction de Hecht est une fois de plus négative. Le malade reçoit les 2 premiers jours un lavement froid, dans lequel on ajoute de l'hyposulfite de soude. Le 6 mars on commence le traitement à l'hyposulfite, d'abord 2 cmc. intraveineux, puis à jour passé une injection de 5 cmc. et cela uniquement; il recevra ainsi dans son mois 12 piqûres totalisant 50 cmc. de solution soit 10 gr. de sel. L'ictère guérit assez rapidement et le malade resta hospitalisé bien au delà du temps réel nécessaire.

Par la suite, hospitalisé à Andral pour une raison inconnue, le malade subit deux prises de sang dans lequel le Wassermann fut négatif. Le 24 août, il revient réclamant le traitement. Sur les instances répétées du malade, « qui ne se sentait bien qu'au moment des piqûres » on fait une série de 6 quinby qui est interrompu le 9 septembre définitivement. Le 14 septembre 1931, on fait une dernière prise de sang ; la réaction de Hecht est une fois de plus négative et le Dr Bocage renvoie le malade en lui interdisant à juste titre tout traitement.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue ; car l'on peut rejeter sans crainte l'origine syphilitique de cet ictère ; en effet on ne peut vraiment invoquer qu'une origine toxique ; apparu un mois après la dernière piqûre de novar, cet ictère a évolué sans fièvre chez un malade qui n'a jamais été syphilitique comme l'ont montré les 12 prises de sang qu'il a subies et qui toutes ont été négatives. La deuxième conclusion c'est qu'il est possible à un mari d'éviter la contagion de sa femme pourtant syphilitique avérée (elle a eu 2 enfants mort-nés à 7 mois, elle a présenté des gommès spécifiques des jambes avec sérologie positive) avec qui il a eu des rapports fréquents en 5 ans de mariage.

OBSERVATION III.

R... Adeline, n° 1259, âgée de 21 ans a été vue pour la première fois au Dispensaire le 12 décembre 1928 où l'on a constaté des syphildes papuleuses et sur la vérification d'un Wassermann qui est + dans le sang a été mise au traitement simultané arsено-bismuthé. C'est ainsi qu'elle reçoit le 15 décembre 1928, 0,15 de novar ; la piqûre est suivie de fatigue générale ; le 18 décembre 0,30 de novar, vomissements incessants sans frisson ; peu de temps après apparaît un léger

ictère ; le 24 décembre, 0,45 de novar, vomissements incessants depuis cette dernière piqûre. Le 30 décembre on supprime le novar et l'on continue les injections de Quinby en les rendant bi-hebdomadaires. En même temps la malade recevra deux injections d'hyposulfite par semaine. Le 1^{er} janvier 1930, la malade présente un ictère franc, les selles sont décolorées, les urines hautes en couleur ; le pouls à 96, la température n'est pas prise ; le foie et la rate sont normaux. Les syphilides ont disparu 8 jours après le début du traitement. Dans les urines qui sont rares il n'y a pas de sucre mais des traces d'albumine.

Devant la gravité de cet ictère et l'apparition d'épistaxis, la malade entre le 3 janvier à la salle Gibert au n° 11. Le lendemain, la malade présente un ictère intense, colorant uniformément les légumes et les muqueuses, un épistaxis pas très abondant ; la température est à 39° le soir ; le pouls à 100 ; la réaction de Hecht est + + +, le foie et la rate sont normaux. Bien que les selles soient aujourd'hui exceptionnellement colorées, les urines sont couleur bière forte, peu abondantes ; les réactions de Hay et Gmelin sont + et on y décèle facilement des traces d'albumine. Le 5 janvier persistance de l'ictère et des épistaxis qui sont toujours peu marqués ; température 39° le matin, 39°5 le soir ; urines 1250 cmc. Devant cet état stationnaire on met la malade à un traitement par injections veineuses d'hypo-sulfite de soude 5 cmc. à jour passé. Le 6 janvier, l'ictère s'aggrave, asthénie intense, vomissements, épistaxis graves et répétés, la température est à 38°5 le matin, 40° le soir. Urines 1250 cmc. par 24 h. ; on y retrouve les mêmes réactions que précédemment. Le 7 janvier, malgré une température à 39° on note une légère amélioration — injection intraveineuse de 2 cmc. d'hyposulfite — il y a toujours dans les urines de l'albumine et les réactions caractéristiques de l'ictère. Le 8 janvier, amélioration plus nette, la température tombe à 38° tandis que la courbe d'urines s'élève ; l'ictère pâlit légèrement, persistance des épistaxis, les urines deviennent claires : albumine 0 gr. 50. On met également la malade à un traitement au cyanure de mercure et on lui injecte avec une extrême prudence un demi cmc, c'est-à-dire 0,05 mmgr. Le 9 janvier, on fait 5 cmc. d'hyposulfite intra-veineux et 3/4 de cmc. de cyanure en même temps que l'on donne 0 gr. 50 d'extrait hépatique ; albuminurie 0,75 par litre.

A partir de ce jour le traitement sera continué de la façon suivante : chaque jour une injection de 0,01 de cyanure de mercure, par la bouche 0 gr. 50 d'extrait hépatique, tous les 2 jours, 5 cmc. d'hypo-sulfite de soude, A la suite de ce traitement, les accidents graves vont peu à peu s'améliorer : l'ictère pâlit le 10 janvier ; les réactions de Hay et de Gmelin sont négatives, l'albuminurie va se maintenir

au taux de 0,75 gr. par litre d'urines pendant 3 jours et va peu à peu diminuer jusqu'à disparaître. Le 12 janvier la température est revenue à la normale, les urines sont abondantes et claires, les épistaxis quotidiens ont disparu, mais la malade reste anémiée et pâle ; le 14 février les réactions de Wassermann et de Hecht dans le sang sont négatives. Le traitement sera suivi comme il a été dit et s'acheminera vers la guérison sans aucun incident notable. Les six derniers jours de son hospitalisation la malade recevra à cause de l'anémie résultant de ses épistaxis répétés 100 gr. de foie de veau chaque jour.

Complètement guérie de son ictère, elle sort le 29 janvier après une hospitalisation de 25 jours avec une réaction de Hecht + faible dans le sang. Par prudence elle reviendra se mettre sous notre surveillance salle Gibert, lit n° 7, pour reprendre le traitement arsenical. Le 5 et le 9 février elle recevra deux fois 0, 15 de novar dissous dans 3 cmc. d'hyposulfite, le 12 février, 0,30 de novar dissous dans la même quantité d'hyposulfite sans aucune nausée, aucun frisson, aucune réaction désagréable même thermique, la température ne dépassant pas 38°5 le soir des injections, ce qui est un beau résultat pour une malade qui a fait dès la 1^{re} injection de novar des réactions d'intolérance telles que, même si elle n'avait pas fait d'ictère il aurait fallu abandonner le médicament.

En résumé, il s'agit d'une jeune malade syphilitique secondaire qui, n'ayant jamais supporté le novar, a fait des accidents hépatiques graves : un ictère, des hémorragies qui ont entraîné une anémie telle qu'il a fallu la traiter par le foie de veau cru ; tous ces accidents ont guéri en 29 jours sous l'influence de 8 injections intraveineuses de 5 cmc. d'hyposulfite soit 40 cmc. de solution ou 8 gr. de sel, 16 injections de cyanure de mercure, 20 prises de 0 gr. 50 d'extrait hépatique ; son intolérance habituelle a disparu définitivement, par l'hyposulfite et l'on a pu recommencer sans incident 5 jours après la guérison le novar qu'elle n'avait jamais pu supporter auparavant.

OBSERVATION IV.

D... Berthe, n° 1428, âgée de 60 ans vient consulter le 19 novembre 1929 pour une céphalée tenace depuis 3 mois ; elle aurait présenté en 1881, il y a 30 ans, à l'âge de 29 ans des accidents à la bouche qui auraient été diagnostiqués plaques muqueuses, elle n'a pris au début que des sirops et quelques pilules et n'a jamais reçu de piqures. Actuellement tous les organes sont normaux, les pupilles seules sont paresseuses mais réagissent à la lumière ; la réaction de W. est ++ le

19 novembre. Mise au traitement bismuthé la malade fait une stomatite à la 2^e injection. On commence un traitement arsenical et la malade reçoit 6 piqûres de novar jusqu'à 0,75.

A son entrée à la salle Gibert, lit n° 10, le 23 janvier 1930, la malade présente un ictère qui aurait débuté très discret après la 4^e piqûre vers le 28 décembre 1929, c'est-à-dire 3 semaines auparavant ; la peau et les muqueuses sont nettement ictériques ; le prurit est assez intense pour empêcher le sommeil ; sur le corps on note plusieurs éléments de purpura, la température est à 38°. Le foie a été douloureux au début mais ne l'est plus à l'heure actuelle ; tous les autres organes sont normaux, les urines sont rares 750 cmc. foncées et ne renferment ni sucre ni albumine ; les selles sont décolorées ; la réaction de Hecht est ++ le 24 janvier. On met la malade à l'autohémothérapie ; le résultat est nul : le prurit tenace, la céphalée violente.

Du 25 janvier au 5 février la malade recevra tous les 2 jours une injection intraveineuse d'hyposulfite jusqu'à 15 cmc. en même temps qu'elle prendra chaque jour 1 gr. 50 d'extrait hépatique et 0 gr. 13 de calomel pendant ces 11 jours. La température qui était à 38° chaque soir revient à la normale. Après un arrêt de 12 jours pendant lesquels la malade n'a pris que de l'extrait hépatique, bien que son ictère soit très amélioré, on la remet aux injections veineuses d'hyposulfite car le prurit persiste encore un peu ; elle reçoit 5 injections et sort guérie le 22 février.

En résumé, voilà une malade, dont la syphilis est vieille de 30 ans qui n'a jamais reçu aucun traitement sérieux, polyintolérante notoire puisqu'elle a fait une stomatite à sa II^e injection de bismuth, et des accidents hépatiques graves : un ictère compliqué de purpura, à la 4^e injection de novar 0,60, qui a guéri en 1 mois 1/2, grâce à 19 injections d'hyposulfite, totalisant 70 cmc. de solution ou 15 gr. de sel, 11 prises de 0,03 de calomel et 1 gr. 50 quotidien d'extrait hépatique pendant 25 jours.

OBSERVATION V.

G... Aizik, 33 ans, chancre de la verge en 1927 à la suite duquel il a reçu 14 injections d'acétylarsan ; actuellement, juillet 1927, syphilides de la bouche et du bras persistantes, réaction de B.-W. ++++, réaction de Hecht +++. Il reçoit de juillet à octobre 1927, 10 injections de novar totalisant 7 gr. Après 3 semaines de repos, la réaction de Hecht est + le 25 octobre et l'on note l'apparition d'un ictère ; aussi on ne recommence que le bismuth.

Comme le 26 novembre l'ictère a notablement augmenté et que le

malade maigrissait, il entre salle Cazenave lit n° 7. L'ictère, apparu il y a un mois, a foncé peu à peu. Actuellement : ictère franc, pas de température, pouls à 88, langue saburrale, foie normal, rate légèrement percutable. Décoloration des selles ; les urines très foncées, rares 500 cmc. ne renferment ni sucre ni albumine mais de grandes quantités de pigments et de sels biliaires et de l'urobiline. On ne trouve pas d'arsenic ni dans les urines ni dans les selles, l'urée sanguine est de 0 gr. 41 par litre — réactions de B.-W. et Hecht négatives. On pratique la ponction du parenchyme hépatique et l'on retire 1/2 cmc. de liquide sanglant qui, à l'examen, ne se montre composé que de sang sans élément hépatique d'aucune sorte. On ponctionne également la veine et on prélève 20 cmc. de sang pour y faire rechercher par M. Bayle l'arsenic.

Dès son entrée le malade a été mis au régime lacté et n'a pas reçu de traitement. A partir du 1^{er} décembre le malade recevra des injections intra-veineuses d'hyposulfite à doses progressives jusqu'à 20 cmc. plusieurs fois répété et à jour passé. Très rapidement la coloration de l'ictère s'atténue, les urines deviennent claires et passent de 500 cmc. à 1500 cmc. ; en même temps les selles se recolorent ; aucun traitement antisypilitique n'a été institué, la réaction de Hecht étant négative dans le sang ; le malade sort guéri le 22 décembre.

En résumé, il s'agit d'un malade qui après une série d'acétylarsan et de novar, au moment où il allait recevoir la seconde série de son traitement d'attaque, a présenté un ictère qu'il a laissé évoluer sans traitement pendant un mois. Il fut hospitalisé parce que l'ictère s'aggravait et que le malade maigrissait ; en quinze jours, grâce à 10 injections d'hyposulfite ayant totalisé 157 cmc. de solution soit 31 gr. de sel, le malade fut complètement guéri de ce sérieux accident.

OBSERVATION VI.

P... Eugène, 23 ans, présente fin octobre 1930 un chancre induré du sillon balano-préputial, datant de 3 semaines avec ganglions dans l'aîne gauche ; l'ultra est + (4 tréponèmes par champ) ; la réaction de Hecht est +. Il reçoit au cours des mois de novembre et décembre 1930 et janvier 1931, dix injections totalisant 6 gr. 45 de novar.

Un mois après la dernière injection de 0 gr. 75, le malade entre le 3 mars 1931 salle Cazenave au lit n° 10, pour un ictère apparu le 1^{er} mars. Des taches purpuriques sont apparues vers le 10 février sur les membres inférieurs et les poignets. Vers le 20 février, appa-

rurent des troubles gastro-intestinaux : anorexie, gastralgies, précédant de 8 jours son ictère.

A son entrée, 3 mars 1931, le malade présente une teinte jaune colorant muqueuses et téguments ; le foie est un peu gros, non douloureux, la rate est percutable, les selles sont décolorées, mastac et les urines rares, 500 cmc., hautes en couleur, ne renferment ni sucre ni albumine mais les réactions de Hay et de Gmelin sont + ; la réaction de Hecht est négative dans le sang. Le Dr Ravaut fait entreprendre le traitement suivant : le malade recevra uniquement une injection veineuse de 5 cmc. d'hyposulfite à jour passé ; la première semaine, on y adjoindra un lavement froid quotidien, et la deuxième, deux fois 0,05 de calomel et 3 ampoules buvables d'Hépatrol.

Le malade sortira complètement guéri, 18 jours après le début de son ictère, qui n'a nécessité que deux semaines d'hospitalisation, grâce à 28 cmc. de solution soit 5 gr. d'hyposulfite. Le mois suivant, il fut mis à un traitement intensif au bismuth et à l'arqueritol sans aucun incident.

OBSERVATION VII.

L... Jean, 47 ans, présentait le 12 novembre 1929 un chancre croûteux du fourreau datant de 1 mois, accompagné d'une adénopathie inguinale de type syphilitique. L'ultra fut ++ ; la réaction de Hecht ++++. Tous ses organes sont normaux ; le foie notamment bien que le malade avoue quelques habitudes d'intempérance ; les urines ne renfermaient ni sucre ni albumine. Il reçut dans la première année de son traitement d'attaque 4 séries doubles de novar et de quinby sans autre incident qu'une sciatique fin août 1930. A la fin de sa 1^{re} série, la réaction de Hecht était + faible ; à la fin de la deuxième, la réaction de Hecht est négative et le restera définitivement.

Vers le mois d'avril 1931, à la suite de contrariétés, le malade se livra, pour noyer son chagrin, à des libations excessives et présenta un épisode d'intoxication alcoolique aiguë. Le 24 avril, deux mois et demi après la 4^e série de novar de son traitement d'attaque, le malade présenta un ictère intense, récent. La réaction de Hecht était négative depuis 14 mois pendant lesquels il ne cessa de se traiter et nous ne croyons pas que l'on puisse invoquer l'origine syphilitique de son ictère, ni l'origine éthylique en raison de son intensité, mais bien les arsénobenzènes qui ne lui furent pas ménagés pendant cette première année.

Il fut mis au Dispensaire, en traitement ambulatoire aux injections

intra-veineuses d'hyposulfite bi-hebdomadaires jusqu'au 7 mai où on lui conseilla, à cause de la diète lactée qu'il était nécessaire d'observer, et de la fatigue occasionnée par l'éloignement de l'hôpital de son domicile, d'entrer salle Cazenave lit n° 4 d'où il sortit complètement guéri treize jours après, de son ictère qui avait duré en tout trois semaines grâce à 6 injections d'hyposulfite ayant totalisé 77 cmc. de solution ou 15 gr. de sel. Depuis, il continua de se traiter sans aucun incident.

OBSERVATION VIII.

Th... Léon, 50 ans, présente le 21 avril 1931 un accident primitif du filet datant d'une dizaine de jours avec une adénopathie inguinale gauche typique ; l'ultra est + ; la réaction de B.-W. est négative en raison de l'évolution raccourcie des accidents et ne sera jamais positive à cause de la précocité du traitement. Il reçoit en 1 mois 5 injections de novar totalisant 2 gr. 25. Le novar fut supprimé à la première injection de 0 gr. 75 parce que le soir de l'injection le malade présenta de la fièvre et de la diarrhée ; le malade finit simplement sa série de 10 injections de bismuth. Un mois après l'arrêt du novar, on mit le malade aux injections bi-hebdomadaires simultanées d'acétylarsan et de bismuth. Le 29 août 1931, un mois après la 10^e injection, le malade présenta du prurit accompagné de subictère, l'on constate la présence de bilirubine dans les urines traduisant une atteinte hépatique.

L'on mit le malade aux injections intraveineuses bi-hebdomadaires d'hyposulfite ; le malade reçut 5, 10, 15 cmc. et l'on arrêta le traitement car le malade ne présentait plus aucun symptôme. Par la suite le malade fut remis au traitement antisyphilitique et le supporta sans incident. Nous ne pensons pas que l'on puisse incriminer l'hépatorecidence car à aucun moment le malade ne présenta de sérologie positive et il était manifestement sous l'action du médicament quand se déclara l'ictère. Ainsi donc voilà un début d'ictère toxique après un traitement à l'acétylarsan, le malade n'ayant pas supporté le novar, qui fut complètement enrayé par 3 injections d'hyposulfite totalisant 30 cmc. de solution soit 6 gr. de sel.

Dans certaines des observations précédentes, nous avons vu que bien des malades étaient en partie traités en traitement ambulatoire, en partie en salle ; voici l'observation d'un ictère

qui fut uniquement traité au Dispensaire, ce qui n'a pas obligé le malade à interrompre son travail.

OBSERVATION IX.

A... Aimé, âgé de 19 ans, présente le 12 novembre 1930 un chancre du prépuce datant de 3 semaines ; l'ultra est +, la réaction de Hecht +++ les jours suivants, apparurent une roséole et une éruption de syphilides secondaires. Après 2 injections de cyanure, le malade reçut au cours des mois de décembre 1930 et janvier 1931 dix injections de novar totalisant 5 gr. 85. Vingt jours après, sa réaction de Hecht était négative ; il commence la 2^e série de son traitement d'attaque et reçoit au cours des mois de février, mars, avril 1931 dix injections de novar totalisant 5 gr. 85.

Quand il revint, le 23 mars 1931, après un mois de repos, il présente depuis 3 jours un ictère franc généralisé et on le met au Dispensaire à un traitement ambulatoire par l'hyposulfite ; il reçoit ce jour 5 cmc. puis 2 fois par semaine 10 cmc. ; mais il ne viendra pas régulièrement et ne suivra pas le régime lacté ; néanmoins, au cours des mois de juin et juillet 1931, il recevra 10 injections d'hyposulfite, totalisant 50 cmc. de solution, soit 10 gr. de sel et verra son ictère terminé le 11 juillet, après une durée de 1 mois et demi.

L'on ne peut plus dans ce cas invoquer une autre étiologie que celle de la toxicité du novar ; l'on voit facilement l'avantage de ce traitement ambulatoire.

L'observation suivante a été suivie par nous-même dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital du Val-de-Grâce. C'est à l'obligeance de M. le professeur agrégé Jame que nous avons eu la chance d'étudier et de traiter ce malade nous-même. Nous prions M. le professeur Jame d'accepter nos vifs remerciements pour la confiance dont il nous honore.

OBSERVATION X (cas personnel).

Le soldat T... Alfred, présente le 26 juin 1931 un chancre syphilitique du prépuce survenu 3 semaines après un rapport avec une ouvrière d'usine, et une roséole ; comme il présente en même temps

deux chancres mous et un bubon satellite dans l'aîne gauche on ne peut apprécier l'existence d'une adénopathie syphilitique ; aucune autre lésion cutanée, muqueuse ou ganglionnaire. L'ultra est négatif mais les réactions de fixation de Bordet et Gengon selon les méthodes du Wassermann type et de Jacobsthal sont toutes deux très fortement positives ; la densité optique de son sérum selon la méthode de Vernes est de 42. Après 3 injections de cyanure, il reçut de juin à août dix injections de novar jusqu'à 1 gr. 05, répété 4 fois, totalisant 7 gr. 35 ce qui était une dose convenable pour un porteur aux Halles de 1 m. 78 de haut et d'un poids de 81 kilos. Chaque piqûre, même aux doses les plus faibles, était accompagnée de maux de tête sans malaise, ni vomissement, ni fièvre, le soir ou le lendemain de l'injection. Il subit également pour ses chancres mous deux séries d'injection de Dmelcos à un mois d'intervalle.

Après un repos de 3 semaines, le malade présenta le 5 septembre 1931 une réapparition d'ulcération chancrelleuse pour laquelle il fut de nouveau hospitalisé ; 4 injections de Dmelcos eurent raison de cette récurrence. Les réactions de Wassermann et de Jacobsthal furent toutes deux négatives ; la densité optique selon la méthode de Vernes fut nulle. Le malade reçut au cours de son hospitalisation de septembre à novembre la 2^e série de son traitement d'attaque, soit 10 injections de novar totalisant 7 gr. 35. Chacune de ces piqûres s'accompagna de maux de tête sans aucun autre phénomène et sans fièvre ; la dernière dose de 1 gr. 05 fut suivie deux jours après d'arthralgies, les douleurs occupant principalement les coudes, les genoux et les épaules ; enfin deux jours après, apparurent des douleurs épigastriques en barre. Dix jours après, le malade se plaignit de démangeaisons, et le 7 novembre, les conjonctives étaient ictériques ; douze jours s'étaient écoulés depuis la dernière injection.

Rapidement un ictère franc se généralisa aux téguments et aux muqueuses ; les selles sont complètement décolorées ; les urines sont très foncées presque noires ; elles ne renferment ni sucre, ni albumine mais contiennent en grande abondance des pigments et des sels biliaires ; le prurit très intense au début a diminué mais persiste cependant. A aucun moment le malade n'a présenté de céphalée, ni de vomissements, ni d'anorexie bien que la langue soit saburrale. La température est normale, le pouls est ralenti à 52 pulsations par minute ; la respiration a une fréquence de 20.

A l'examen, le foie est un peu gros : 10 cm. de long, déborde de 1 travers de doigt les fausses côtes ; il n'est ni palpable ni douloureux ; la rate est percutable sur 7 travers de doigt ; elle est palpable légèrement sous le rebord des fausses côtes. L'hypochondre gauche

est douloureux ; la pression y réveille une légère contracture musculaire.

Au point de vue de sa syphilis, le malade ne présente plus aucune lésion cutanée ou muqueuse, nous n'avons trouvé ni ganglions épitrochléens, ni inguinaux ; on voit encore la cicatrice préputiale de l'accident primitif, légèrement indurée. Tous les autres organes sont normaux.

Le malade fut mis dès le 7 novembre au traitement suivant : Il recevra à jour passé une injection intraveineuse d'hyposulfite à doses progressivement croissantes ; les jours intermédiaires il prendra 1 gr. d'urotropine par la bouche et 0 gr. 02 de calomel ; chaque jour pendant 15 jours, un goutte à goutte rectal d'un litre de sérum glucosé. Après chaque injection, le malade ressent un léger et passager goût soufré sans nausée ni ascension thermique.

Les réactions de Wassermann et de Jacobsthal sont négatives ; l'urée sanguine est de 0 gr. 20 par litre. Le 16 novembre, l'état du malade s'est amélioré ; si son teint semble moins jaune, ses selles sont toujours décolorées, il se plaint toujours de prurit, enfin les réactions de Gmelin et de Hay +, l'urobilinurie témoignent de l'atteinte hépatique ; en effet, il nous semble que devant ce tableau l'on ne puisse pas invoquer une autre étiologie que l'origine toxique de cet ictère.

L'élimination urinaire grâce à l'hyposulfite est excellente : 2.500 cmc. par 24 h. ; les dosages d'urée ont donné 18 gr. 40 par litre et 46 gr. 05 par 24 h. Une formule sanguine a donné les résultats suivants : globules rouges : 4.440.000, globules blancs : 6.000, le taux de l'hémoglobine est de 90 %, le temps de saignement de 1'30'' le temps de coagulation 29 minutes ; enfin la formule blanche est la suivante :

lymphocytes et moyens mono	46 % (normal 26 %)
monocytes.....	5 %
polynucléaires neutrophiles	41 %
polynucléaires eosinophiles.....	5 % (normal 0,6 %)
polynucléaires basophiles.....	3 %

La monocytose et l'éosinophilie notable semblent être des réactions cellulaires traduisant l'atteinte hépatique.

Le 20 novembre, les urines étaient claires le matin, le 26 novembre les selles étaient définitivement recolorées et les conjonctives étaient encore légèrement subictériques, le 29 novembre le malade était mis à un régime normal et le 1^{er} décembre il rejoignait sa formation, complètement guéri de son ictère grâce à 5 injections d'hyposulfite, ayant totalisé 60 cmc. de solution soit 12 gr. de sel.

CHAPITRE VIII

LES AUTRES EMPLOIS DE L'HYPÓSULFITE DE SOUDE

Nous désirons rappeler brièvement que de nombreux auteurs ont employé l'hyposulfite dans de multiples occasions. Lardat rappelle que divers auteurs avaient songé à utiliser ce produit *per os* ou par voie intraveineuse pour prévenir ou guérir les accidents de l'hydrargyrisme ; nous-même avons rapporté ses heureux effets dans un cas d'érythrodermie mercuriel e.

L'action favorable du médicament se manifeste également à l'égard des accidents du bismuth (dermatite, stomatite). Il permet une meilleure élimination du mercure et guérit ses accidents d'intolérance (Mac Bride et Dennie, Semon, Holliday et Sutherland, etc.).

Stieglitz a traité les complications nerveuses arsenicales (Dixon, Hugues) ; les névrites arsenicales bénéficient grandement de cette thérapeutique. La poursuite des arsénobenzènes, lorsqu'elle est indiquée, en est facilitée. Nous avons rapporté l'observation d'une malade enceinte auquel il y avait un intérêt primordial de continuer la médication arsenicale malgré un début d'érythèmes et dont les accidents regressèrent bien que l'on ait poursuivi le traitement grâce à l'hyposulfite.

Il pourrait y avoir intérêt comme le propose Wernick, à soumettre à une cure d'hyposulfite tous les vieux syphilitiques, plus ou moins intoxiqués par les nombreuses séries qu'ils ont subies et particulièrement lorsqu'on désire reprendre un traitement. Cet auteur a retiré de cette pratique des avantages certains tels qu'une amélioration de l'état général, la disparition de nombreux petits troubles physiques et mentaux, une meilleure tolérance aux traitements spécifiques.

Enfin un autre emploi de l'hyposulfite de soude en syphilithérapie, est celui qui a été employé par M. Ravaut le premier et par divers auteurs dans le traitement des réactions de Wassermann irréductibles, et qui vient de faire l'objet d'une thèse remarquable de notre ami, le Dr Paul Jaulerry.

En raison de la récente édition de cette thèse, nous ne développerons point nous-même ce sujet, mis au point par Jaulerry et nous nous contenterons pour mémoire de citer ici ses conclusions :

1° La réaction de Bordet-Wassermann irréductible est une séro-réaction qui demeure positive dans les conditions où les autres sont habituellement négativées : c'est-à-dire chez des malades, exempts de tout signe de syphilis encore évolutive, qui ont été soumis à un traitement polyvalent, intensif, régulier et prolongé ;

2° Les théories proposées pour expliquer cette réaction ne sont guère satisfaisantes, et la plupart des traitements spécifiques ou non spécifiques, ont donné des résultats inconstants ;

3° L'hyposulfite de soude, qui n'est pas un médicament anti-syphilitique, nous a donné, dans le traitement des réactions de Wassermann irréductibles des résultats intéressants. Employé seul, il nous a donné sept négativations après six à quinze injections, et combiné à la solution de Lugol trois négativations.

Nous n'avons eu par contre qu'un échec et dans quatre cas de syphilis résistante le Bordet-Wassermann est resté positif ;

4° De par les résultats que nous avons obtenus, l'hyposulfite de soude nous paraît digne d'être utilisé, dans la thérapeutique des malades porteurs d'une réaction de Wassermann irréductible : il est légitime de les faire bénéficier de cette médication exempte de tous dangers ;

5° Les effets de l'hyposulfite de soude ne semblent pas dus au soufre, mais à ses propriétés désensibilisantes, car c'est un puissant modificateur de l'équilibre colloïdal du sérum ou des constituants tissulaires : en tout cas il n'agit certainement pas comme médicament antisiphilitique ;

6° Les succès, dans la négativation des réactions de Wassermann irréductibles, montrent donc que celles-ci ne sont pas dues à l'évolution d'une lésion syphilitique, mais traduisent une modi-

fication physico-chimique résiduelle du sérum, séquelle d'une syphilis éteinte. Elle a la valeur d'un état cicatriciel, au même titre que certaines hyperalbuminoses rachidiennes persistent après la guérison d'une lésion cérébro-méningée.;

7^o Cependant, étant donné ce que l'on sait de la ténacité de l'infection syphilitique, nous ne croyons pas permis de supprimer toute surveillance ultérieure tant clinique que sérologique ; et il faut, bien entendu, être prêts à reprendre le traitement classique, si le besoin s'en faisait sentir.

CHAPITRE IX

LES AVANTAGES DES SOLUTIONS D'HYPOSULFITE DE SOUDE SUR L'EAU DISTILLÉE COMME SOLVANT DES SELS ARSÉNICAUX

Nous venons de voir au cours de ce travail comment notre maître, parti de recherches expérimentales, fut amené à traiter les divers accidents de l'arsénothérapie, enfin les réactions de Wassermann irréductibles par l'hyposulfite de soude, et nous avons montré les bons effets du médicament dans ces cas. M. Ravaut eut l'idée de l'employer préventivement en vue de la prophylaxie de ces accidents ; c'est ainsi que depuis mars 1929, dans son service on dissout systématiquement la poudre de novarsénobenzol dans une solution d'hyposulfite à 20 % ; c'est ce qui est fait dans les salles de malades, au Dispensaire Cazenave et aux Consultations du soir de l'Hôpital. Toujours partisan des solutions concentrées de novarsénobenzol depuis qu'il l'a montré il y a 18 ans, en 1913, 5 cmc. de la solution suffisent à dissoudre toutes les doses courantes.

Nous croyons que l'hyposulfite employé préventivement a une double action : non seulement il rend plus rares les accidents tardifs d'intoxication et d'intolérance, mais encore il semble avoir un effet remarquable sur les accidents immédiats qui se produisent au moment de l'injection et sur les accidents précoces qui apparaissent dans les heures suivantes.

Quelle que soit l'interprétation pathogénique que l'on donne à tous ces accidents, choc colloïdoclasiq. de Widal, choc anaphylactique de Richet ou choc acide de Pomaret, intoxication par des composés oxydés des arsénobenzènes, floculation intravasculaire, l'hyposulfite a une action préventive indiscutable sur eux dans les conditions où nous l'avons employé. Nos sta-

tistiques montrent bien que cette méthode est supérieure à toutes celles qui ont été proposées.

Contre le choc acide et l'hypoalcalinité de l'organisme on a déjà préconisé : l'alcalinisation de la solution de 606, l'alcalinisation préventive par l'ingestion de bicarbonate de soude les jours précédents et intercalaires, et quinze minutes avant l'injection (Sicard).

Contre le choc colloïdoclasique, Sicard et Paraf ont conseillé l'injection préalable par voie veineuse d'une solution de carbonate de soude pure préparée extemporanément et à titre curatif la même ingestion buccale de bicarbonate de soude et la même injection veineuse de carbonate de soude.

Contre la production de flocculats intravasculaires dans les capillaires, on a proposé les méthodes de vaccination du malade par l'injection préalable, 40 minutes avant de toutes petites doses 0,01 à 0,02 du produit. Sicard, Paraf et Forestier par la topophylaxie, ont permis à des sujets intolérants de supporter sans inconvénients des doses de 0,30 cgr. de novar. Flandin, Tzanck et Roberti par l'exophylaxie ont pu faire tolérer des doses plus fortes encore. Roger a proposé l'injection par à-coups (tachyphylaxie) ; on a également fait usage à titre préventif des médicaments dits antichoc : dix minutes avant l'injection d'arsenic, injection d'éther, ou trente minutes avant, injection d'un mélange huile camphrée-éther, ou mélanger à la solution d'arsénobenzol IV gouttes d'éther (Kopaczewski), ou vingt minutes avant l'injection arsenicale, injection sous-cutanée d'atropine (Stokes, Busmann) ou diluer l'arsénobenzène dans 100 à 300 cmc. d'eau salée (Richet, Lesné, Brodin, Saint-Girons) ou dans une solution concentrée de chlorure de calcium (Grsheblin et Lipskerow). D'autres font tiédir le solvant (Christiano de Morals) ou injectent du bromure de codéine (Petit).

Cependant la plupart de ces techniques nous semblent justifiables d'un certain nombre d'objections. Elles nécessitent un temps plus long, et ce fait devient appréciable lorsque les malades sont traités en grande série comme dans les dispensaires. Elles compliquent la technique des injections et dans certains cas nécessitent deux piqûres au lieu d'une ; enfin toutes ces techniques comportent des insuccès dans plus d'un quart des cas. Tzanck et Valléry-Radot ont proposé la skeptophylaxie diges-

tive pour la prophylaxie des crises nitritoïdes, comparable dans ses résultats aux autres applications de la skeptophylaxie et qui même a pu réussir dans les cas où les autres méthodes avaient échoué ; enfin il nous faut bien dire qu'aucune de ces méthodes n'est entrée dans la pratique courante.

Nombreux encore sont les procédés qui ont été préconisés pour éviter le choc arsenical ; nous ne citerons que pour mémoire le brassard compresseur, le brassage sanguin, l'exohémoclasie, mais nous nous arrêterons plus longtemps sur les trois suivants : l'adrénaline-hypophysine, les injections de solutions glucosées, l'éosinate de césium.

De tous les moyens envisagés, c'est l'injection préventive d'adrénaline, préconisée par Milian, qui constitue le procédé le plus efficace. Son éloge n'est plus à faire et elle est universellement employée, car c'est de tous les procédés le plus simple et le plus élégant ; cependant, donnée par la bouche, l'inefficacité totale de ce produit en clinique dans les états d'hypotension, sa destruction rapide dans l'estomac rendent illusoire à nos yeux ses effets ; mais par contre en injection sous-cutanée ou intra-veineuse, elle conserve préventivement et curativement toute sa valeur ; une technique particulière vient d'être signalée par Ledoux qui fait chez les intolérants l'injection de 606 et d'adrénaline dans le même bock.

Un autre procédé qui peut rivaliser avec l'injection d'adrénaline consiste à dissoudre les arsénobenzènes dans une solution glucosée à 50 %. C'est Fleig de Montpellier qui, en 1912, a préconisé le premier une solution glucosée pour les injections acides de salvarsan en grande dilution ; il conseillait de remplacer les solutions chlorurées sodiques dont l'action nocive lui paraissait incontestable par des sérums achlorurés constitués par des solutions isotoniques de glucose ou de lactose ; Pascal, Lafay, le suivirent dans cette voie. Dans ses premiers essais Pranter commençait par pratiquer l'injection de glucose pour faire plusieurs heures après l'injection de novarsénobenzol ; mais l'expérience ne tarda pas à montrer que l'injection simultanée des deux médicaments produit les mêmes effets. Dans le service de Finger, à Vienne, J. Kyrle et Planner paraissent avoir obtenu de bons résultats, Steinberg à Königsberg montre que la question a intéressé longtemps les chercheurs mais peu à peu ces

méthodes ont été abandonnées parce qu'elles n'avaient pas donné de résultats éclatants.

C'est en 1925 que Duhot de Bruxelles reprit la question ; il fut persuadé que l'addition d'une solution glucosée aux arsénobenzènes est susceptible de diminuer dans une forte proportion tous les phénomènes angiotoxiques qui sont la conséquence des injections arsenicales et il cite de nombreux cas heureux à l'appui de sa thèse. Il croit que la solution glucosée est destinée à éviter tous les phénomènes physico-chimiques (floculation) qui se passent dans l'organisme à la suite des injections des arsénobenzènes ; mais l'on comprend que sa seule influence inhibitrice des phénomènes de floculation ne puisse la comparer à la solution d'hyposulfite dont le mécanisme d'action très complexe agit également sur les floculats invisibles mais aussi comme réducteur, désensibilisant et éliminateur des métaux lourds.

Les Américains également et notamment Schamberg, A. Rule et Lees ont employé avec succès les solutions de glucose pour faire tolérer les arsénobenzènes. Mais l'on peut reprocher à ces solutions qu'elles constituent un véritable bouillon de culture et qu'il faut les préparer avec certaines précautions difficiles à réaliser dans la pratique et en dehors des laboratoires.

Sedlak déclara, en 1925, que l'emploi du salvarsan est rendu inoffensif, même à hautes doses, chez des sujets sensibles par l'administration simultanée de glucose. Vauthey, également, après avoir montré à la suite de nombreux auteurs le rôle de l'insuffisance hépatique ou d'une tare hépatique dans les accidents de l'arsénothérapie, préconise le glucose pour mettre le foie dans le meilleur état de résistance aux actions toxiques, car il faut que le foie soit riche en glycogène pour que soient stimulés sa fonction et son pouvoir antitoxique qui dépend presque entièrement de la fonction glycogénique ; enfin rappelons que Kopaczewski dissout le 914 dans une solution aqueuse de saccharose et qu'Ostrowski préconise une méthode simple qui consiste à administrer du glucose par la bouche.

D'ailleurs Ravaut et Bocage, en 1926, ont employé, pendant les premiers temps, l'injection simultanée de glucose et d'hyposulfite en solution à 10 %, pour pallier aux nombreux accidents et aux multiples réactions tardives qu'ils observaient chez leurs malades porteurs de lupus érythémateux ; ils traitaient ces

malades par des doses faibles et répétées de novarsénobenzol et leurs patients étaient si susceptibles aux arsénobenzènes que les auteurs ont pu écrire qu'il est presque exceptionnel de pouvoir traiter un de ces malades de façon prolongée sans incidents. Cette formule leur a paru des plus utiles sur les accidents à manifestation retardée, soit qu'ils fussent considérablement atténués, soit qu'ils fussent supprimés complètement. Il n'y a pas lieu d'ailleurs de s'en étonner, car l'addition de sucre ne peut avoir que des avantages : son pouvoir réducteur s'ajoute à celui de l'hyposulfite et par sa présence il contribue à pallier à l'action hypoglycémiante du soufre dans l'organisme que de nombreux auteurs ont signalée.

Enfin l'une des médications anti-choc, les plus récentes, est celle que Gougerot et Bertillon ont proposée en 1926 à la suite des recherches expérimentales de Pierre Girard, Peyre et Delaplace sur les éosinates de césium. Leurs résultats s'appliquaient soit au choc immédiat dû à l'injection de « substances choquantes », soit aux chocs anaphylactiques ; la méthode est basée sur la propriété de l'éosinate de césium d'empêcher la floculation. D'après les auteurs l'action protectrice contre la crise nitritoïde est manifeste ; cette protection s'étend aux accidents arsenicaux des premières heures : fièvre, vomissements, céphalée. La question est à l'étude depuis 1926 pour les sensibilisations et anaphylaxies tardives telles que l'érythrodermie tardive.

Les résultats obtenus avec ce nouveau produit sont évidemment intéressants, mais les auteurs reconnaissent eux-mêmes que leur méthode comporte des aléas : il y a de grandes difficultés à employer ce produit d'une façon courante et continue ; l'éosinate injecté dans le sang s'élimine par les émonctoires ; pendant les trois jours qui suivent l'injection, le malade a des urines teintées de rouge, des selles également rouges et certains malades ont prévenu les auteurs que leur sperme était teinté. D'autres difficultés sont de se procurer du produit : le césium étant rare dans la nature et l'éosinate de césium devant être d'une pureté absolue et spécialement bromé : « injecter un éosinate imparfait, c'est courir à un échec et à un danger ». Il suffit d'une impureté pour qu'il devienne toxique et d'une imperfection pour qu'il soit peu efficace : un lot par exemple qui n'avait qu'un atome de brome au lieu de quatre fut inactif. Le danger

résultant du 914 seul sera remplacé par celui des impuretés de l'éosinate de césium ; enfin, un autre ennui corrélatif de la rareté du produit est la cherté du médicament qui prend une grande importance, étant donné qu'il faut proportionner la quantité d'éosinate de césium à l'intensité de la maladie dans le traitement des chocs arsenicaux et de la crise nitritoïde, car la protection est proportionnelle à la quantité du produit protecteur ; de plus il est nécessaire d'employer relativement de grosses doses 15 cmc. pour 0,90, ce qui n'est pas le cas pour l'hyposulfite : 5 cmc. servant à toutes les doses courantes. Il est indispensable en outre de répéter chaque fois l'injection d'éosinate pour faire tolérer le 914 ; de nombreuses observations montrent que chaque fois que l'on a négligé ce point, les accidents d'intolérance ont réapparu ; nous verrons dans une observation que l'hyposulfite employé pendant un certain temps, peut être cessé sans accident ni ennui, car on a peu à peu désensibilisé le malade ; l'éosinate n'est protecteur que par sa présence et n'a aucune action désensibilisatrice.

Enfin, bien que rares, on a noté quelques échecs complets de la méthode, des malades n'ayant pas été protégés du tout ; de plus quelques malades qui semblaient au début complètement protégés ont paru ne plus bénéficier à la longue d'une protection parfaite ; nous venons de voir à l'instant que c'est juste le contraire qui se produit avec l'hyposulfite dont l'intérêt réside en la disparition immédiate des accidents et la suppression progressive de son emploi.

A la suite de Ravaut quelques auteurs ont employé l'hyposulfite de façon préventive. Lévy-Franckel a choisi des malades présentant constamment des réactions (crises nitritoides, vomissements) après chaque injection malgré l'adrénaline. Il leur a injecté avant la solution de néosalvarsan 100 cmc. d'une solution stérilisée d'hyposulfite de soude à 10 % ; les résultats ont été remarquables chez les uns, nuls chez d'autres, écrit l'auteur. Après expérimentation sur le lapin, Hubschman préconise chez les intolérants à l'arsenic l'emploi d'un mélange de néo-salvarsan et de thiosulfate de soude. Beinhauer et Jacob se sont demandés si en injectant simultanément ou parallèlement hyposulfite et sel antisyphilitique, on n'abaisse pas la valeur thérapeu-

tique de ce dernier. Il semble au contraire que l'organisme en tolère davantage.

Cette pratique est d'ailleurs actuellement assez répandue pour qu'on discute de savoir si l'injection simultanée de 914 et d'hyposulfite influence de quelque manière l'action du novar. Myers, dans diverses publications récentes, juge qu'il n'y a pas de changement dans l'action du médicament ; Ravaut est d'avis que cette association ne peut être que favorable car il a constaté que l'hyposulfite pouvait aider à la disparition d'un Wassermann. Beinhauer et Jacob ne jugent pas nécessaire la simultanéité mais alternent les deux traitements.

L'observation suivante est assez probante de l'effet protecteur et désensibilisant de l'hyposulfite.

OBSERVATION I.

L..., née D..., n° 1616, âgée de 38 ans, vient consulter à Saint-Louis par crainte de la contagion ; elle avoue avoir eu un chancre il y a 1 mois et demi et se plaint de maux de tête. A l'examen, la malade présente des syphilides croûteuses disséminées surtout à la face et au cuir chevelu (ce sont des plaques de type Bazin) et des traces de roséole papuleuse sur le thorax. L'examen génital a montré de nombreuses plaques muqueuses des grandes lèvres et des syphilides végétantes des régions inguinales et anales. Tous les organes sont normaux ; les urines ne renferment ni sucre ni albumine ; la réaction de Hecht est +++.

La malade entre salle Gibert, lit n° 7, le 5 février 1931 pour être traitée. Elle reçoit 4 injections de 0,01 de cyanure de mercure du 6 au 9 février. Mise au traitement mixte simultané arsénobismuthé, elle reçoit le 10 février, 0,15, le 13 février 0,30, le 17 février 0,45 de novarsenobenzol. Après l'injection, la malade présente des nausées, une poussée thermique à 39°5 le soir même ; le lendemain se déclarent une angine et un érythème généralisé ; la température est à 39°5, elle montera même à 40°1 le lendemain 19 février et descendra en lysis à la normale au bout du 4^e jour. On fit des cutiréactions au novar et au cyanure de mercure qui toutes furent négatives. Le 27 février, on essaie de nouveau le traitement, elle reçoit 0,15 de novar ; la piqûre est mal supportée, la malade présente des étouffements, des crampes, des nausées.

A partir de cette date, chaque piqûre de novar sera précédée, 2 jours avant, d'une injection intra-veineuse d'hyposulfite à dose progressive ; la veille, de deux demis comprimés de 0,10 de 914 sous forme de Sanluol Poulenc, soit 0 gr. 10 en tout, un le matin, l'autre le soir ; le matin même, 2 h. avant l'injection, un demi comprimé de Sanluol, soit 0 gr. 05.

Le 2 mars la malade reçoit 2 cmc. d'hyposulfite et le 4 mars, 0,15 de novar ; la piqûre est bien supportée, pas de malaise, fébricule à 38° le soir seulement. Le 7 mars 5 cmc. d'hyposulfite et le 9 mars 0,15 de novar : poussée thermique légère à 37°7 le soir. Le 11 mars, 7 cmc. d'hyposulfite et le 13 mars 0,30 de novar : la température est normale ; la réaction de Hecht est + faible. A partir de cette date, la malade recevra 10 cmc. d'hyposulfite deux jours avant chaque injection de novar jusqu'à la dose de 0 gr. 75 comprise. Aucune réaction fébrile ni aucun malaise ne suivra les piqûres et la malade termine les 10 injections de sa série sans aucun incident, avec une réaction de Hecht négative.

En résumé, voilà une malade qui ne pouvait pas tolérer la plus petite dose de novar qui, en intercalant une injection d'hyposulfite entre chaque piqûre a supporté jusqu'au bout sa série sans aucun phénomène désagréable. La malade disparut à la suite de cette série et il ne fut pas possible de savoir si sa désensibilisation était définitive.

C'est en présence de tous ces faits que la médication par l'hyposulfite de soude a été appliquée d'une façon systématique dans le service de M. Ravaut. Nous avons constaté une diminution des ictères, des affections cutanées post-thérapeutiques et une diminution notable des malaises en général occasionnés par les injections de novarsénobenzol, tout comme notre prédécesseur Dhaussy qui a fait le même travail pour les dix premiers mois de l'emploi de la méthode.

Le but final de notre thèse a été de faire des recherches dans ce sens ; nous avons examiné les dossiers du service, et ceci nous a conduit à des résultats intéressants.

Les statistiques

Nous allons comparer trois statistiques :

— la première, celle de Filliol porte sur 6 années de 1922 au 1^{er} mars 1929, apportera des chiffres servant de base et fournira le nombre et la variété d'accidents observés dans le service avant l'emploi de solutions d'hyposulfite utilisées pour dissoudre la poudre de novarsénobenzol ;

— la deuxième, celle de Dhaussy apportera les résultats observés depuis l'emploi systématique de l'hyposulfite comme solvant pendant 10 mois, pour la période comprise entre le 1^{er} mars 1929 et le 1^{er} janvier 1930 ;

— la nôtre, enfin, comprendra l'année 1930 et les dix premiers mois de 1931, des raisons d'ordre personnel nous ayant obligé à l'arrêter au 1^{er} novembre 1931.

Tous ces malades furent soumis à une cure simultanée d'arsenic et de bismuth ; les malades recevaient le même jour, deux fois la première semaine, ensuite hebdomadairement, une injection intraveineuse de novar (Billon) et une injection intramusculaire de Quinby. Les doses de novar employées sont progressivement ascendantes de 0,15 ou 0,30 pour la première injection jusqu'à 0,75 ; cette dernière dose est répétée six ou sept fois ; après cette série, repos de trois semaines et on recommence de la même façon. Depuis 1929 toutes les doses de novar ont été dissoutes dans une solution d'hyposulfite de soude à raison de 1 cmc. de solution pour chaque 0,15 centigramme de novar.

a) *Les ictères :*

En six ans (1922-1928), M. Filliol observe 102 cas d'ictères sur 1.312 malades traités, soit un pourcentage de 7,77 %, soit 1 ictère pour 12,8 malades.

Depuis que le novar est dissous systématiquement dans de l'hyposulfite, Dhaussy a observé 12 cas d'ictère : 8 chez les hommes et 4 chez les femmes sur un total de 680 malades qui ont reçu : 8.500 piqûres, soit un pourcentage de 1,76 % ou 1 ictère pour 56,6 malades.

En 1930, nous trouvons 17 ictères pour 1.048 malades ayant

reçu 10.253 piqûres, soit un pourcentage de 1,62 %, ou 1 ictère pour 61,6 malades.

Dans les dix premiers mois de 1931, nous avons noté 9 ictères pour 828 malades ayant reçu 7.003 piqûres, soit un pourcentage de 1,08 % ou 1 ictère pour 92 malades.

Pendant les années 1930 et 1931 (1930 plus dix premiers mois de 1931) nous avons trouvé un total de 26 ictères sur 1.876 malades traités et ayant reçu 17.256 piqûres, soit un pourcentage global de 1,38 % ou 1 ictère pour 72,1 malades.

Enfin pour comparer les résultats de Filiol obtenus avant l'emploi de l'hyposulfite à ceux de Dhaussy et aux nôtres qui traduisent les effets de l'hyposulfite employé préventivement, nous avons additionné les années 1929, 1930, 1931 et avons obtenu 38 ictères pour 2.556 malades, soit un pourcentage de 1,48 % ou 1 ictère pour 67,2 malades, résultat excellent si l'on songe que ces malades ont reçu 28.900 injections, qui laisse loin derrière lui les 102 ictères sur 1.312 malades de Filiol et leur coefficient de 7,77 % ou 1 ictère pour 12,8 malades.

b) *Les érythrodermies :*

De 1922 à 1928, c'est-à-dire avant l'emploi de l'hyposulfite, Dhaussy a relevé 8 érythrodermies sur 1.710 malades traités, soit un pourcentage de 0,467 % par rapport au nombre des malades ou 1 érythrodermie pour 213 malades.

Dhaussy a relevé pendant les 10 premiers mois de 1929, depuis l'emploi des solutions d'hyposulfite comme solvant du novar, 2 érythrodermies sur 680 malades, soit un pourcentage de 0,294 % ou 1 érythrodermie pour 340 malades.

Nous mêmes, en 1930, avons eu 2 érythrodermies sur 1.048 malades et 10.253 injections pratiquées, soit un pourcentage de 0,19 % des malades ou 1 érythrodermie sur 524 malades.

En 1931, nous avons noté 2 érythrodermies sur 828 malades ayant reçu 7.003 injections, soit un pourcentage de 0,24 % des malades ou 1 érythrodermie pour 414 malades.

Pour les années 1930 et 1931 réunies, nous obtenons 4 érythrodermies pour 1.876 malades ayant reçu 17.256 injections, soit un pourcentage de 0,21 % des malades ou 1 érythrodermie pour 469 malades.

Enfin nous avons additionné les résultats de Dhaussy aux nôtres : 1929, 1930 et 1931, pour mieux comparer les résultats avant et après l'emploi de l'hyposulfite ; nous avons obtenu 6 érythrodermies pour 2.556 malades ayant reçu 28.900 injections, soit un pourcentage de 0,23 % des malades ou 1 érythrodermie pour 426 malades. Rappelons que pour les six années qui ont précédé l'emploi de l'hyposulfite, le pourcentage est de 0,467 % des malades ou 1 érythrodermie pour 213 malades.

c) *Les autres accidents :*

Nous avons ensuite recherché les accidents autres que l'ictère et l'érythrodermie, survenant à la suite d'injections de novarsénobenzol, c'est-à-dire les manifestations cutanées principales, les gros malaises et les simples intolérances. Nous entendons par gros malaises, les crises nitritoides, hémorragies, vertiges, nausées, vomissements et états fébriles durant plusieurs jours. Les cas d'intolérance simple représentent les cas de légers frissons, pâleur passagère et étourdissements de peu de durée.

Avant mars 1929 (dans la période de 1922 à 1928) nous trouvons sur 1.710 malades, 361 accidents se répartissant de la façon suivante :

Réactions cutanées :

Prurit 24 cas.

Erythèmes 42 cas.

Gros malaises : 95 cas.

Intolérances simples : 200 cas.

Soit un pourcentage de 21 % ou 1 accident pour 4,63 malades.

Depuis mars 1929 jusqu'au 1^{er} janvier 1930, Dhaussy a trouvé sur un total de 680 malades ayant totalisé 8.500 injections, 75 accidents qui se répartissent de la façon suivante :

Réactions cutanées :

Prurit : 4 cas.

Erythèmes : 11 cas.

Gros malaises : 36 cas.

Intolérances simples : 24 cas.

Soit un pourcentage de 11,32 % ou 1 accident pour 8,8 malades ou 1 accident sur 110,3 piqûres.

Pendant l'année 1930, nous avons relevé sur 1.048 malades ayant reçu 10.253 piqûres, 104 accidents (y compris les ictères

et les érythrodermies que n'ont pas compté dans le chiffre global des accidents les deux auteurs précédents), 104 accidents, se répartissant ainsi :

Réactions cutanées :

érythèmes : 9 dont 1 éruption urticarienne.

Gros malaises : crises nitritoïdes 5 cas.

Intolérances simples : 88 cas.

Ictères : 17 cas:

Erythrodermies : 2 cas.

Soit un pourcentage de 9,92 % ou 1 accident sur 10 malades ou 1 accident sur 98,5 piqûres.

Pendant les dix premiers mois de 1931, nous avons noté 61 accidents sur 828 malades ayant reçu 7.003 injections, se répartissant ainsi :

Réactions cutanées :

Prurit : 1 cas le soir de l'injection.

Erythèmes : 7 cas dont 2 érythèmes du 9^e jour.

1 réaction urticarienne, 1 réaction eczémateuse, rechute d'une ancienne dyshidrose, une dermite 20 jours après 0,75, 1 poussée érythémato-urticarienne.

Erythrodermies : 2 cas.

Réactions oculaires, 1 amaurose transitoire, 1 myopie transitoire avec réaction conjonctivale.

Gros malaises : 11 cas dont 6 crises nitritoïdes.

Intolérances simples : 48 cas dont 11 cas de fièvre le soir de l'injection.

8 cas de vomissements (1 seul coloré par adrénaline).

Purpura : 1 cas suivi de mort. .

Ictères : 9 cas.

Soit un pourcentage de 7,24 % ou 1 accident pour 13,8 malades ou 1 accident pour 116,7 piqûres.

Comme pour les deux précédents exposés, nous avons additionné l'année 1930 à 1931, résultat de notre apport, et nous avons trouvé : 1.876 malades, ayant reçu 17.256 piqûres, ont présenté 165 accidents se répartissant ainsi :

Réactions cutanées :

Prurit : 1 cas.

Erythèmes : 16 cas.

Erythrodermies : 4 cas.

Gros malaises : 16 dont 11 crises nitritoides.

Intolérances simples : 137, dont 11 cas de fièvre.

Ictères : 26 cas.

Purpura : 1 cas suivi de mort.

Soit un pourcentage de 8,79 % ou 1 accident pour 11,3 malades ou 1 accident pour 104,6 piqûres.

Enfin, nous avons fait le total général depuis le 1^{er} mars 1929 au 1^{er} novembre 1931, donnant les résultats généraux depuis que l'hyposulfite est employé dans le service, et nous avons obtenu : 2556 malades, ayant reçu 28900 injections, ont présenté 242 accidents répartis de la façon suivante :

Réactions cutanées :

Prurit : 5 cas.

Erythèmes : 26 cas.

Erythrodermies : 6 cas.

Gros malaises : 52 cas dont 11 crises nitritoides.

Intolérances simples : 161 cas dont 11 cas de fièvre.

Ictères : 38 cas.

Purpura : 1 suivi de mort.

Soit un pourcentage de 9,46 % ou 1 accident sur 10,5 malades ou 1 accident sur 119 piqûres.

L'énoncé de ces chiffres et de ces pourcentages amène quelques réflexions : il faut remarquer le parallélisme parfait qui existe entre les résultats de Dhaussy et les nôtres ; c'est à peu près le même pourcentage d'accidents que l'on trouve chaque année et cette concordance de la fréquence relative de chaque accident, ainsi que l'analogie des résultats est pour nous une preuve de l'excellence de la méthode et de son avenir certain puisque l'on obtient toujours des résultats identiques : en effet, l'on observe six fois moins d'ictères, deux fois moins d'érythrodermies, trois fois moins de gros malaises et d'intolérances simples ; l'on aura une idée de la prophylaxie des accidents si l'on songe que la plupart sont bénins et n'ont pas nécessité la suppression du novar, enfin qu'il se produit 1 accident pour 10,5 malades soit 1 accident pour 119 piqûres, ce qui est remarquable, étant donné que les malades qui ont reçu plus de 25 piqûres dans leur année, sont rares, 30 l'exception et qu'il n'en existe pas qui ont reçu plus de 35 injections.

CHAPITRE X

CONCLUSIONS

I. L'hyposulfite de soude, introduit en syphilithérapie par Ravaut, il y a dix ans, est un médicament précieux à la fois comme préventif et comme curatif des accidents qui peuvent être provoqués par les médications classiques de la syphilis : mercure, bismuth, et plus spécialement l'arsenic.

II. L'hyposulfite est un réducteur énergique ; il s'oppose à l'altération des arsenobenzènes *in vivo* ou *in vitro*, et neutralise la toxicité de leurs produits d'oxydation, action qu'on a attribuée au soufre qu'il contient ; accessoirement c'est un alcalinisant des humeurs.

III. Parmi les substances ayant de telles propriétés, l'hyposulfite est certainement le plus maniable, le mieux toléré, tant par voie buccale que par voie veineuse aux doses usuelles, il est dépourvu de toxicité.

IV. En syphilithérapie, l'hyposulfite est une des meilleures médications à opposer aux accidents de choc humoral et d'intoxication déterminés par les arsenobenzènes : nos observations montrent ses heureux effets sur les érythrodermies qui guérissent en six semaines sans aucune séquelle. Il aide à la résolution des ictères et rend plus bénigne leur évolution. Il atténue nombre de manifestations d'intolérance. Enfin il amène souvent la négativation des réactions de Wassermann irréductibles.

V. Employé à titre préventif comme dissolvant du novarsenobenzol, il réalise une excellente prophylaxie de la plupart des

incidents de l'arsenothérapie ; nos statistiques ont montré que l'on observe six fois moins d'ictères, deux fois moins d'érythrodermies, trois fois moins de gros malaises et d'intolérances simples.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de thèse,
M. GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abûboul.* — Contribution à l'étude étiologique et pathogénique des ictères post-arsénobenzoliques. Thèse Bordeaux, 1921.
- Ar oing et Vauthey.* — Eaux minérales et anaphylaxie (Paris médical, 19 mars 1927).
- Auer.* — A note on salvarsan and acute anaphylaxis (J. exp. med., 1911).
- Babalian.* — Les rétentions biliaires latentes chez les syphilitiques (Thèse Paris, 1921 et Bull. Soc. de Derm., 13 déc. 1928, p. 870).
- Barbier.* — Mercure, bismuth et arsenic dans le traitement actuel de la syphilis chez l'adulte. Thèse Paris, 1923.
- Barthélémy.* — Les kératoses arsenicales médicamenteuses (Bull. méd., 25 juillet 1931).
- Beinhauer (L. G.).* — Skin reactions following the use of salvarsan in the treatment of syphilis (Urol. and Cutan Rev. Saint-Louis, 1924, XXVIII, p. 3 à 7).
- Sodium thiosulphate and its therapeutic fields (in Syphilis Am. J. of Syph., 1928, p. 55).
- Beinhauer and Pittsburg.* — L'hyposulfite de soude et ses indications thérapeutiques dans la syphilis (The American Journ. of Syph., janvier 1928).
- Bernard (Léon).* — Un cas d'anaphylaxie à la suite d'injections chlorurées sodiques (Soc. méd. Hôp., 20 oct. 1911).
- Berthier (A.).* — De l'emploi des eaux sulfureuses dans le traitement de la syphilis. Thèse méd. Paris, 1905.
- Besredka.* — Anaphylaxie et antianaphylaxie. Paris, Masson, 1919, p. 113.
- Bird (W.).* — Arsenic dermatitis treated with sodium thiosulphate (J. of the R. A. med. Corps, sept. 1927).
- Bizzorero et Ferari.* — Sur l'idiosyncrasie à l'iodoforme (Giornale italiano di Dermatologia e Sifilogia, fév. 1931).
- Blanc, Flurin, Heitz, Pierret et Salles.* — Les syphilitiques aux eaux minérales (Soc. d'Hydrologie et de Climatologie médicale

- de Paris. Séance 18 mars 1929 ; Ann. mal. vén., 6 juin 1929, p. 454)§
- Bogdanov et Latko.* — Emploi de l'hyposulfite de soude dans l'anaphylaxie au thallium (Vrach. dielo, 29 fév. 1928).
- Bogdanov et Tereschowitsch.* — Sur le traitement des dermites arsen par l'hyposulfite de soude (Venerologia i Dermatologia, n° 12, déc. 1927, p. 1095).
- Boissel (G.).* — L'activité remarquable de l'hyposulfite de magnésium dans les états de choc (L'Avenir médic. Rev. mens. scient., nov. 1930, p. 276 et Medicina Ibero Madrid, p. 44, 12 juillet 1930).
- Bory (Louis).* — A propos de l'association du soufre au bismuth (Congrès de Strasbourg. Bull. Soc. Derm. Syph., 908-910, 1930).
- Sur l'introduction du soufre par voie sous-cutanée (C. R. Soc. de Biol., 23 nov. 1907, p. 512).
 - Soufre soluble et soufre colloïdal (C. R. Soc. de Biol., 25 janv. 1908).
 - De l'introduction du soufre dans l'organisme par voie sous-cutanée (Soc. Biol., 17 mars 1917, p. 309).
 - Les applications générales de l'huile soufrée en particulier au traitement des arthropathies (Soc. méd. Hôp., 1^{er} mars 1918, p. 221).
- Bory et Flurin.* — Le soufre dans la thérapeutique interne des dermatoses (Sciences médicales, 29 févr. 1924).
- Boutelier.* — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1921 (Bibliographie générale de la question).
- Les cures hydrominérales sulfureuses dans le traitement des syphilitiques (Ann. mal. vén., juin 1929, p. 401).
- Bruck.* — Berlin. Klin. Wochenschr., 17 oct. 1910. Exp. Unters. üb. d. Wiener. d. A., 1928.
- Burnier.* — Dangers et contreindications du 606 (Presse méd., 24 oct. 1911, p. 845).
- Buzzo (A.).* — Tratamiento de la intoxicacion per cianuro de potassio con el hiposulfite sodico (Rev. de especialid, nov. 1927).
- Buzzo (A.) et Carratala.* — L'hyposulfite de soude et ses multiples applications (Semana méd., 7 avril 1927).
- Caujolle.* — Les éliminations par voie biliaire. Thèse Alger, 1929.
- Carle et Leuret.* — Traitement de l'intoxication hydrargyrique aiguë par le soufre colloïdal (Bull. gén. de Thérap., fév. 1931).
- Carran, Beraza et Mourigan.* — Intoxication per cianuro de potassio tratada por el hiposulfito de sodio, polynevritis cianhidrica (Arch. latino-am de pediat., sept. 1928).

- Chabrol et Khoury.* — L'ictère des arsénobenzols (Paris médical, 13 déc. 1917).
- Chargin, Sulzberger et Crowley.* — Hypersensibilité cutanée au novar (Arch. of Syphil., 1930).
- Chaumette.* — Le pH en biologie médicale. Thèse Nancy, 1927.
- Cheinisse.* — Année thérapeutique, 1921, p. 134 et Presse médicale, 1922, p. 933.
- Chevallier (P.) et Flandrin (P.).* — L'hyposulfite de soude (Le Soufre. Revue de Pathologie comparée, 1930. Bibliographie complète de la question).
- Chevalier et Paillard.* — Ictère post-arsenical des syphilitiques (J. méd. fr., 1920).
- Chevetin.* — Journal de Pharm. et de Chimie, 1897, p. 566.
- Claret.* — Note sur un nouvel emploi de l'hyposulfite de soude (Bull. gén. thérap. Paris, 1903, p. 244).
- Combes.* — Action du cyanure de potassium et de l'hyposulfite de soude sur le cœur isolé de crapaud (C. R. Soc. de Biol. 2 juin 1927, p. 1240).
- Cruveilhier.* — Soc. de Biol., 29 juillet 1911.
- Danysz.* — Pathogénie et classification des maladies infectieuses (Revue scientifique, 1917, n° 14).
- L'antiluargol (C. R. Acad. des Sc., 26 mars 1917 et Paris médical, 1917).
 - Les causes des troubles observés après les injections de produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques (C. R. Acad. des Sc., 21 août 1916, p. 246).
 - Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter (C. R. Acad. des Sc., 1916, p. 535).
 - Les propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzène ; leurs transformations dans l'organisme (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1917, pp. 114 et 483).
- Delaplace.* — Acad. des Sc., 5 juillet et 6 décembre 1926.
- Dennie et Mac Bride.* — Treatment of arsenphenamin Dermatitis mercurial poisoning and lead intoxication (J. Am. med., avril 1924, p. 2082, 27 déc. 1924).
- Desmoulières.* — Du rôle des eaux sulfureuses dans le traitement mercuriel (Arch. gén. de méd., 1904, p. 1755).
- Deussing (R.).* — Zur Behandlung der Salvarsan vergifuntgen mit Natruim thiosulfat (D. med. Voch., p. 1824, n° 44, 30 oct. 1925).
- Dhaussy.* — Avantages de l'hyposuffite de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsenicaux pour les injections intra-veineuses. Thèse Paris, 1930.

- Dracoulidès.* — Sensibilisation et Désensibilisation en Dermatologie. Paris, 1 vol., 1925.
- Duhot.* — Les procédés nouveaux de traitement de la syphilis (Congrès français de médecine, Bruxelles, mai 1920).
- Médication anti-choc par le sérum glucosé concentré (Presse médicale, 21 janvier 1922, p. 61 et Le Scalpel, 30 sept. 1922).
- Efron.* — Les dermatites salvarsaniques (Vénérologia i Dermatologia, févr. 1930, p. 1829).
- Ehrlich.* — Pro und contra salvarsan (Wiener med. Woch., 1911, n° 1).
- Emery.* — Sur les causes probables des accidents imputés au Salvarsan (Bull. Soc. de l'Int., 1912 et Soc. de Derm., 1912, p. 199, 269, 457 et 1911, p. 413 ; 1913, p. 37).
- L'ictère du salvarsan (La Clinique, 13 juin 1913).
- Emery et Morin.* — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie (Paris médical, 1920).
- Emery et Bourdier.* — Résultats actuels de la salvarsanothérapie. O. Doin, 1912.
- Fernet.* — Les accidents dus aux arsénobenzènes. Thèse Lille, 1921-1922.
- Filliol.* — Contribution à l'étude des ictères parathérapeutiques. Thèse Paris, 1929.
- A propos des ictères parathérapeutiques au cours du traitement de la syphilis (Monde médical, 15 nov. 1929).
- Flandin et Tzanck.* — Action anti-coagulante des injections intra-veineuses d'arsénobenzènes (C. R. Soc. de Biol., 22 janv. 1921).
- Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye (Soc. de Biol., 1921).
- Flandin, Tzanck et Roberti.* — Bull. Soc. méd. Hôp., 27 mai 1921.
- Fleig.* — Sérums artificiels et médicamenteux d'application pratique (Gaz des Hôp., 24 févr. 1912 et B. de l'Acad. des Sc. de Montpellier, 3 juillet 1911).
- Flurin (Henri).* — Le métabolisme du soufre (Progrès médical, 13 nov. 1926).
- De l'action catalytique du soufre (Paris médical, 17 avril 1926).
- Flurin et Blanc.* — Soufre thermal et syphilis (Paris médical, 21 avril 1928, pp. 359-362).
- Flurin et Heitz.* — Syphilis et eaux minérales (Congrès d'Hydrologie de Lisbonne, oct. 1930).

- Flurin, Lamarque et Liacre.* — Les cures sulfurées (Cong. d'Hydrologie et de Climat. méd. Bruxelles, 1925).
- Foong Kong Chen.* — Observations on the treatment of arsphenamin dermatitis with sodium thiosulphat (Brit. J. of derm. and syph., n° 1, 1925, p. 20).
- Galliot.* — Soufre et bismuth (Bull. Soc. méd. Paris, 27 févr. 1926 et sept. 1929).
- Garnier.* — Les érythèmes des arsénobenzols. Thèse Paris, 1929.
- Les intradermo-réactions aux arsénobenzols chez les sujets ayant eu une érythrodermie (Soc. de Derm., 1929).
 - A propos de la pathogénie de l'érythrodermie arsénicale (Revue de Derm. et Vénér., juin 1931).
- Gastou.* — Rapport sur les accidents des arsénobenzènes (Soc. de méd. de Paris).
- Intervention dans la Discussion, 29 janv. 1921.
 - Bulletin médical, 30 oct. 1920.
- Gaté, Thiers, Charpy et Cuilleret.* — Erythrodermie post-novarsénobenzolique, sensibilisation au novar (Soc. de Derm. Lyon, 15 janv. 1931, p. 400).
- Gaté, Thiers et Cuilleret.* — Rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie (Soc. de Biol. de Lyon, 16 mars 1931).
- Gaucher.* — Mort par le 606 (Acad. de Méd., 1911).
- Gaucher, Gougerot et Guggenheim* (Soc. de Derm., 2 févr. 1911).
- Gennerich.* — Die Praxis der salvarsan behandlung. Berlin, 1912.
- Godblat and Dennie.* — L'hyposulfite de soude (Am. Journ. of Syph., juillet 1928).
- Gougerot.* — Anaphylaxie mercurielle, érythrodermie (Gaz. des Hôp., 1911. Soc. méd. Hôp., 2 juin 1922).
- Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arsénothérapie (Journ. des Prat., 7 et 14 nov. 1925).
 - Polyintolérances aux antisypilitiques (Paris médical, 6 mars 1926).
 - La Syphilis en clientèle. 1 vol. Maloine.
 - Rapport à la Soc. d'Hydrologie et clin. méd. de Paris, 18 mars 1929.
 - Les médications adjuvantes de la syphilis (Journ. des Prat., 13 avril 1929).
 - Les sypilitiques aux eaux minérales (Ann. mal. vén., 6 juin 1929).
- Gougerot et Bertillon.* — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'usage de l'éosinate de césium (Soc. de Derm., 9 déc. 1926).

- Gougerot, Blum et Bral*. — Pigmentation réticulée toxique après érythrodermie hydrargyrique (Soc. de Derm., 11 mars 1931).
- Gougerot et Peyre*. — Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth (Ann. des Mal. vén., p. 481 et 524, 1927).
- Gougerot, Peyre et Bertillon*. — La médication anti-choc par l'éosinate de césium en arsénothérapie (Ann. des mal. vén., févr. 1929).
- Goubeau*. — Intervention au cours de la Discussion (Rapport sur les Accidents des arsénobenzènes. Soc. méd. de Paris, 29 janv. 1921).
- Girard et Peyre*. — Protection du choc direct non anaphylactique et vis-à-vis du choc anaphylactique (Soc. de Biol., 12 juin 1926 et Acad. des Sc., 5 juillet 1926).
- Hallion*. — Anaphylaxie et thérapeutique (Soc. de Thérap., 8 mars 1911).
- Heymans et Masoin*. — Arch. de Pharm., 1897, t. III, p. 359.
- Hoffmann*. — Spoetexantheme nach salvarsan (Deutsch. med. Wochen., 1911, p. 2057).
- Hübschmann*. — Complexe angioneurotique et altérations consécutives à l'usage du salvarsan. Méthodes qui rendent le salvarsan plus tolérable : le thiosulfate de soude (Ceska Dermatol., 1929, n° 8).
- Jaulery*. — Un traitement des réactions de Wassermann irréductibles : l'hyposulfite de soude. Thèse Paris, 1931.
- Jeanselme*. — Accidents dus au 606 (Soc. de Derm., 24 avril 1911).
- Jeanselme et Touraine*. — Le trait de la syphilis par le 606 (J. méd. français, p. 447).
- Don. R. Joseph*. — The formation of précipitates after the intravenous injection of salvarsan (J. exp. med., 1911, p. 83 et 179).
- Kapuscinski*. — Przegląd Dermatol., 1929, p. 565. La sensibilisation aux arsénobenzènes.
- Kabelik*. — Hyposulfite de soude en thérapeutique (Ceska. Dermato., 9 janvier 1928).
- Klausner*. — Münch. med. Wochenschr., 5 juillet et 20 sept. 1910, p. 1450 et 17 janv. 1911.
- Kristjanser*. — Injections d'hyposulfite de soude pour prévenir les effets nocifs du traitement par le salvarsan (Ugesk. f. Læger, 24 févr. 1927).
- Kraetza*. — Intoxication par l'arsénobenzol et maladie de Raynaud. Guérison par le thiosulfate de soude (Presse médicale, 17 déc. 1931).
- Kuhn and Lœvenhardt*. — J. of Pharmacol. a exp. Thérap., 1925, p. 160.

- Kurodra.* — Etudes sur l'action neutralisante de l'hyposulfite de soude sur l'intoxication par le salvarsan (Japanese Journ. of Dermat. and Urol., janv. 1930).
- Lacapère.* — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. 1 vol. Masson, 1920.
- Lafay.* — Les injections intraveineuses de salvarsan en sérum achloruré glucosique. (Soc. de dermat., 4 avril 1912, p. 144).
- Lang.* — Archiv. fur exper. Pathand Pharmak., 1895, p. 75.
- Lapa e Fronteira.* — Ensaio duno nova terapeutica no tratamento dos eritrodermias esfoliativas (A Medicina contemporanea, 11 janv. 1925).
- Lardat.* — Traitement bismuthé de la syphilis. Accidents et thérapeutique soufrée. Thèse Paris, 1931.
- Lazerat.* — Contribution à l'étude de l'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. Thèse Paris, 1926.
- Lebduska.* — Action diu étique et cholalogue de l'hyposulfite de soude (C. R. Soc. de Biol., 28 août 1928, p. 1171).
- Ledoux.* — Au sujet d'une technique particulière d'injection du 606 (Monde médical, 15 sept. 1927).
- Lees.* — The toxic effects of arsenobenzol treatment and their prevention (British J. of Venereol. Diseases, 1925, p. 198).
- Lematte.* — Le métabolisme du soufre (Soc. Méd. de Paris, 22 fév. 1930).
- Leredde.* — Sur quelques accidents produits par les injections hypocalcalines de 606 (Soc. de Derm., 1^{er} juin 1911).
- Les accidents du salvarsan : mécanisme et prophylaxie (J. des Prat., 1914 et Bull. Soc. de Derm., 1912).
- Leredde et Kuenemann.* — Les accidents du 606 et leur cause (Soc. de Derm., 7 déc. 1911).
- Lesné et Dreyfus.* — Accidents dus au 606 et anaphylaxie (Soc. de Biol., 17 fév. 1912).
- Lesure.* — Le métabolisme du soufre. Progrès médical, 13 nov. 1925).
- Levaditi et Howard.* — Activation des propriétés curatives du bismuth dans la syphilis sous l'influence des tissus riches en glutathion (C. R. Soc. de Biol., 16 fév. 1929, p. 449-471).
- Levaditi, Anderson et Manin.* — Bull. Soc. Path. exot., 1928, t. XXI, p. 676.
- Lévy-Franchell.* — Discussion à propos des accidents des arsénobenzènes (Soc. de Méd. de Paris, 29 janv. 1924).
- Lewin.* — Zur Frage des Natrium thiosulfats (Derm. Woch. Bd, LXXXVI, n° 25, 23 juin 1928, p. 882).

- Læper, Decourt et Ollivier.* — Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses (Soc. méd. Hôp., 26 mars 1926, p. 535).
- Læper.* — La thiémie normale et pathologique (Progrès médical, 13 nov. 1926).
- Læper et Bory.* — Le métabolisme et le rôle physiologique du soufre (in Le Soufre, édit. Revue de Pathologie comparée, 5-20 janv. 1930).
- Lorenzini.* — Sur la tolérance expérimentale du plomb colloïdal (Soc. de Biol., 1928).
- Lumière.* — Le problème de l'anaphylaxie, Doin, Paris, 1924.
- La vie, la maladie, la mort, Masson éd., p. 502.
- Prurit et floculation. (Paris médical, 14 juin 1930, p. 542).
- Les floculats invisibles (Art médical, 28 fév. 1926).
- Lumière et Chevrotier.* — Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique (C. R. Acad. Sc., 18 oct. 1920).
- Lumière et M^{me} Malespine.* — Hyposulfite de magnésium et choc anaphylactique (Avenir médical, n° 5, mai 1929, p. 145 et 21 janv. 1929).
- Protection contre les chocs anaphylactoïdes au moyen d'hyposulfite de magnésium (C. R. Acad. des Sc., oct. 1928).
- Mac Bride et Dennie.* — Treatment of arsphenamin dermatitis and certain other metallic poisonings (Arch. dermat. and syph., 1923, p. 63).
- Mac Donagh.* — The treatment of arsenical dermatitis (Med. Press Londres, 1922, p. 241).
- Marples et Myers.* — Action of sodium thiosulphat in treatment of metallic intoxications and lesions of skin (Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1926-1927, CXIV, p. 39).
- Mathieu.* — Quelques recherches sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude dans les œdèmes circonscrits de Quinke, l'épilepsie et la chorée (Bull. Soc. méd. Hôp. 4 août 1921).
- Mélamet.* — Accidents des arsénobenzènes ; essai de pathogénie (Soc. de Méd. Paris, 25 fév. 1922 et 27 nov. 1920, p. 447).
- Quelques recherches expérimentales sur le novar (Soc. de Méd. Paris, 29 janv. 1921).
- Merlin, Maynard.* — La syphilis ; son traitement non spécifique (The Am. Journ. of syphilis, 1928).
- Milian.* — Les intolérants du 606 (Bull. Soc. de Derm., 1912, p. 520).
- Les morts du 606 (Bull. Soc. de l'Int., 1912, p. 81).
- L'ictère du salvarsan (Ann. Mal. Vén., oct. 1911, p. 728 et Bull. Soc. de Derm., 1914, p. 365).

- L'érythème arsenical œdémateux desquamatif (Soc. Méd. Hôp., 12 déc. 1919).
 - Ictère et syphilis (Soc. de Derm., 8 juillet 1920).
 - Les éruptions médicamenteuses (Paris médical, 14 janv. 1926 et Revue fr. Derm. et Syph., avril 1926, p. 211 et III^e Congrès de langue française de Bruxelles, 1926).
 - L'ictère parathérapeutique (Presse médicale, 14 avril 1928 et Bull. Soc. de Derm., 13 déc. 1928, p. 873 et Rev. fr. de Derm., 1925, pp. 85 et 164).
 - L'érythrodermie œdémateuse arsénobenzolique (Rev. Derm. et Syph., 1928).
- Milian et Garnier.* — Intradermo-réaction et recherche de l'anaphylaxie passive du 914 chez une femme antérieurement atteinte d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale (Bull. Soc. de Derm., 21 mai 1931, p. 829).
- Missirlin.* — Essai sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie. Thèse Paris, 1922.
- Molinery.* — Syphilis et eaux minérales (Paris médical, t. XIII, 90-91, 1923).
- Montaigu.* — Le soufre et sa prépondérance en thérapeutique (Médecine Internationale, 1931).
- Moureu et Dufraisse.* — C. R. Acad. des Sc., t. CLXXVIII, p. 1681-1924).
- Myers et Muller.* — Excrétion de l'arsenic après élimination des arsénobenzènes (Amer. Journ. of Syph., avril 1928).
- Myers, Marples, Groehl et Throne.* — The use of sodium thiosulphate in diagnostic procedure (J. of labor. and Clin. med., 1928 p. 636, juin 1925).
- Nicolas, Lacassagne et Froment.* — L'action rapidement efficace des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude dans deux cas d'eczéma rebelle (Réun. dermat. de Lyon, 23 mai 1929).
- Obregia et Carniol.* — Sur l'élimination de l'arsenic par la bile (C. R. Soc. de Biol., 1915).
- Osborne.* — Arch. of Dermat. and Syph., juillet 1928.
- Ostrowski.* — Une méthode simple pour prévenir les accidents après l'emploi des arsénobenzènes (Acta dermat. venereologica, juin 1930, p. 245).
- Parnet.* — Les ictères parathérapeutiques survenant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. Thèse Paris, 1928.
- Pascal.* — Un an de pratique du 606 (Ann. des Mal. vén., mars 1912).
- Pasteur, Vallery-Radot et Heimann (M^{lle}).* — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées, 1 vol.

Pelon. — Pourquoi faut-il envoyer les syphilitiques aux eaux sulfureuses ? (Progrès médical, n° 19, p. 818, 822, 1929).

Perutz et Rasner. — Traitement non spécifique de la syphilis (Dermat. Woch., 8 sept. 1928).

Piery, Bonamour et Milhaud. — Journ. de Méd. de Lyon, 20 déc. 1929.

Polli. — Bull. gén. de Thérap., 1865.

Pomaret. — Considérations bio-chimiques sur les arsénothérapies de la syphilis. Thèse : L'élimination des arsénobenzènes (La Médecine, nov. 1920, p. 128).

Puente et Cordiviola. — Hypersensibilité aux arsénobenzènes ; érythrodermies vésiculo-cédémateuses ; intradermo-réactions (Bruxelles médical, 21 sept. 1930).

Queyrat. — Salvarsan et néosalvarsan ; de quelques réactions du foie consécutives à leur injection (Soc. méd. Hôp., 1914 et Bull. Soc. Derm., 1919).

— Soc. méd. Hôp., 8 avril 1921.

Rabuteau. — Recherches sur les métamorphoses et le mode d'élimination que présentent le sulfite et l'hyposulfite de sodium introduits dans l'organisme (C. R. Soc. de Biol., 1868, p. 217).

Ravaut. — Les accidents et les contre-indications du 606 (Journ. méd. français, 15 oct. 1911).

— Sur un type spécial d'accidents survenant brusquement après la seconde injection de 606 : leurs rapports avec l'anaphylaxie (Soc. méd. Hôp., 1911).

— Enquête sur les injections intraveineuses des sels arsenicaux (Archives de Méd. et Pharm. militaire, nov. 1916).

— Importance des traitements internes en dermatologie (Presse médicale, 28 janvier 1920, p. 73).

— Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées (Rapport au II^e Congrès des dermat. et syph. de langue fr. Strasbourg, juillet 1923).

— Erysipèle chronique récidivant de la jambe datant de deux ans, avec éléphantiasis (Bulletin médical, n° 4, 24 janvier 1923).

— Syphilis, paludisme, amibiase. 1 vol. Masson, Paris, 3^e édition, 1927.

— Pathogénie et traitement des ictères para-arsenicaux (Bull. Société française de Dermatologie, 8 novembre 1928).

— Intervention de Ravaut (Bull. Soc. de Derm., 1929, p. 16).

— Accidents produits par les novarsénobenzènes ; essais de classification et de prophylaxie (Ann. Derm. Syph., 1921).

- Moyens d'apprécier la qualité du novar. Intervention (Soc. de Derm., 24 juin 1920).
- Ravaut, Landowski (M^{lle}) et Desbucquois.* — Etude sur les réactions humorales dans deux cas d'érythrodermie arsenicale ; leur traitement par l'hyposulfite de soude (La Vie médicale, 25 janvier 1930, p. 95).
- Ravaut et Bocage.* — Le traitement du lupus érythémateux par le novarsénobenzol ; les résultats, l'intolérance spéciale, la sérologie (Ann. de Derm. et Syph., n° 12, déc. 1926).
- Ravaut et Cain.* — Les accidents et les contre-indications du 606 (Journal médical français, 15 oct. 1911, p. 438).
- Ravaut et Rabeau.* — Dermite érysipélateuse de la joue récidivant depuis 4 ans. Désensibilisation progressive et disparition des accidents sous l'influence de l'hyposulfite de soude (Bull. médical, n° 62, 25 décembre 1920, p. 1167).
- Erysipèle chronique récidivant de la jambe datant de 2 ans, désensibilisation et disparition des poussées sous l'influence de l'hyposulfite de soude (Bull. méd., 27 janv. 1923).
- Ravaut et Weissenbach.* — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique (Gaz. des Hôp., 14 fév. 1911).
- Raynaud, Montpellier et Lacroix.* — Erythème scarlatiniforme desquamatif post-arsénobenzolique d'origine anaphyl. (Soc. méd. Hôp., 1923).
- Robert, Emmet-Jameson.* — La syphilis (The Am. Journ. of Syph., 1928).
- Roger.* — Physiologie normale et pathologique du foie. Mas on, Paris, 1922, p. 203.
- Robin.* — Traité de Thérapeutique (article: Soufre et composés soufrés).
- Richet.* — L'anaphylaxie. Alcan, éd., 1911.
- Richet et Portier.* — Soc. de Biol., 15 fév. 1902.
- Riebes.* — Ueber die Verarbeitung des Salvarsan und Neosalvarsan in organismus (Arch. f. Dermat., 1914, t. CXVIII, p. 757).
- Savigny.* — Les accidents cutanés au cours du traitement arsénobismuthique chez les syphilitiques. Thèse Paris, 1929.
- Scott, Moon et Columbus.* — Les accidents des arsénobenzènes (Am. J. of syph., avril 1928).
- Shock.* — Sensibilisation à l'arsénobenzène (Americ. J. of Syphil., janv. 1930).
- Semon.* — Anantidate for arsenic, bismuth and mercury poisoning (Brit. Med. J., 1924, p. 662).
- Sézary et Leblanc (M^{lle}).* — La thiémie dans certaines dermatoses et la syphilis secondaire (Soc. de Derm., 10 mars 1927).

- Sicard, Paraf et Forestier.* — Bull. Soc. Méd. Hôp., 27 mai 1921.
- Sicard, Haguenau et Kudelski.* — Soc. Méd. Hôp., 17 oct. 1919.
- Simon. (Clément).* — Accidents et indications du salvarsan (Bull. Soc. de l'Int., 1912, p. 98).
- Sutton.* — The use of Sodium thiosulphate in the treatment of post arsphenamine Dermatitis exfoliativa : report of a case (Am. J. Syph., n° 3, juillet 1923, p. 608).
- Swift.* — Anaphylaxis to salvarsan (J. Am. Med. Assoc., 5 oct. 1912).
- Téchoueyres.* — Contribution à l'étude de la dispersion des floculats sériques par les hyposulfites alcalins (Paris médical, 8 nov. 1930).
- Téchoueyres et Pillement (M^{lle}).* — Influence des hyposulfites de magnésium et de sodium sur les réactions sériques floculantes (C. R. Soc. de Biol., 1^{er} et 15 mars 1930, p. 674 et 863).
- Tissier.* — De l'hypersensibilité aux préparations arsenicales et en particulier à l'arsénobenzol, 22 février 1911 (Soc. de Thér.).
- De l'hypersensibilité à l'arsénobenzol (Médecin praticien, 29 mars 1911).
 - Anaphylaxie et thérapeutique, 24 mai 1911.
 - Les accidents qui résultent d'une application défectueuse de la salvarsanothérapie (Médecin praticien, 13 déc. 1911).
 - Les insuccès et les accidents imputés à la salvarsanothérapie (Médecin praticien, 28 février 1912 et Bull. Soc. de l'Internat., 1912).
- Tissier et Blondin.* — Traitement de la syphilis. Maloine, 1912.
- Tridon.* — Traitement des érythrodermies arsenicales par l'hyposulfite de soude. Thèse Paris, 1927.
- Tyjmenko et Popell (Kieff).* — L'hyposulfite de soude dans la thérapie des affections cutanées (Vratchebnoïe Diélo, 15 janv. 1928).
- Tzanck.* — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes (C. R. Soc. de Biol., 22 janvier 1921).
- Choc passif chez le cobaye par injections intracardiaques de sérum d'intolérants aux arsénobenzènes (Soc. de Biol., 12 nov. 1921).
 - Accidents des médications antisypilitiques (Bull. Acad. Méd., 1927).
 - Intoxication et intolérance (Bul. Soc. Méd. Hôp., 31 janv. 1930, p. 149).
 - De l'intolérance à l'anaphylaxie (Bull. Soc. méd. Hôp., 14 fév. 1930, p. 228).

- Tzanck et Vallery-Radot.* — Application pratique de la skeptophylaxie digestive à la prophylaxie des crises nitritoides.
- Valdiguié (A. et P.).* — Sur le pouvoir réducteur des divers arséniques commerciaux (Ann. Derm. et Syph., sept. 1931, p. 975).
- Vauthey.* — Accidents des arsenicaux et anaphylaxie ; rôle du foie (Pratique médicale française, nov. 1927, B).
- Recherches cliniques et expérimentales sur le foie et l'arsenic ; applications à la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques. Thèse Lyon, 1927.
- Vérain et Chaumette.* — Le pH en biologie. 1 vol. (Bibliographie générale).
- Verbrugge.* — Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude (Arch. de Pharm., 1899, vol. V, p. 161).
- Veyrières.* — Le soufre (Rev. fr. Derm. et Vénér., 1925, p. 175).
- Vial.* — A propos du tort des arsenicaux antisypilitiques (Soc. de Biol., 1923, p. 525).
- Vialle.* — Les colloïdes thérapeutiques et l'anaphylaxie (Soc. de Biol., 29 avril 1922).
- Vägtlin.* — Physiol Review, 1925, t. V, p. 63.
- Vägtlin, Dyer et Léonard.* — On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm (Weekly Pub. Health Reports, 1923).
- Wechselmann.* — Ueber die anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen salvarsaninjektionen (Deutsch. Med. Woch., 1912).
- Wernigk.* — Hyposulfite of sodium in the treatment of the old mercury and of recent years arsenic fast Syphilitics (Am. J. of Syph., 1925).
- Wells.* — Studies on the chemistry of Anaph (J. of Infections diseases), t. VI, 1909.
- Young.* — Action de l'hyposulfite de soude sur l'élimination de l'arsenic (J. of Pharm. and exp. Therap., juillet 1927).
- Young et Arbor.* — Studies of the action of sodiumthiosulphate in metallic intoxications. I. The effect of sodium thiosulphate in arsenic elimination (J. of Labor and Chir. med., 1928).

